ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

1943 38

Vomissements & Vomitifs

Etude de Posologie chez le Chien et le Chat

THESE

Pour le Doctorat Vétérinaire

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1943

DEVANT LA

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE TOULOUSE

PAR

CAMY Maurice

Né le 14 Octobre 1919 à Toulouse

JURY
- *Président*, M. MÉRIEL, Prof. à la Faculté de Médecine.
- *Assesseurs*, M. PIERRE, Prof. à l'Ecole Vétérinaire
- *Assesseurs*, M. DARRASPEN, Prof. à l'Ecole Vétérinaire.

GAILLAC
IMPRIMERIE GAILLACOISE M. RHODE
Rue des Lombards

1949

Vomissements & Vomitifs

Etude de Posologie chez le Chien & le Chat

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

1943 38

Vomissements & Vomitifs

Etude de Posologie chez le Chien et le Chat

THESE

Pour le Doctorat Vétérinaire

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1943

DEVANT LA

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE TOULOUSE

PAR

CAMY Maurice

Né le 14 Octobre 1919 à Toulouse

JURY
- *Président*, M. MÉRIEL, Prof. à la Faculté de Médecine.
- *Assesseurs*, M. PIERRE, Prof. à l'Ecole Vétérinaire.
- *Assesseurs*, M. DARRASPEN, Prof. à l'Ecole Vétérinaire.

GAILLAC
IMPRIMERIE GAILLACOISE M. RHODE
Rue des Lombards

1949

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR MERIEL

Professeur d'Hydrologie Thérapeutique et Climatologie.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

Vive gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR DARRASPEN

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,

Chevalier de la Légion d'honneur.

Respectueuse sympathie.

AUX MIENS

A MES AMIS

Introduction

La bienveillance de M. le Professeur PIERRE nous a ouvert, il y a trois ans, le laboratoire de physiologie, elle nous a permis d'y rester jusqu'à la fin de nos études. Notre reconnaissance infinie ne s'exprime pas dans quelques mots...

Ce travail, notre maître nous l'a aimablement proposé et nous l'avons accepté avec joie, les circonstances nous le permettent, les nécessités de la profession nous l'imposent.

A cheval sur la physiologie et la Pharmacodynamie, commencé il y a deux ans et poursuivi jusqu'à ces derniers jours, imparfait, à peine viable, il n'aspire pas à l'originalité.

Que le lecteur, s'il en est un, n'y voie qu'un essai de mise au point maladroit des connaissances actuelles sur le vomissement, auquel, nous avons ajouté quelques précisions nécessaires, qui ont l'avantage, ou tout simplement le mérite, d'être soutenues par des expériences personnelles.

Il est intéressant de noter combien un acte objectivement simple, comme le vomissement, a su retenir les Physiologistes par son mécanisme, les cliniciens et les thérapeutes, par son étiologie. Si les nombreux travaux qui ont vu le jour depuis bientôt deux siècles, ont éclairé la complexité du problème et apporté des explications satisfaisantes parce que plus ou moins expérimentalement vérifiables et vérifiées, il n'est pas moins vrai que le vomissement reste encore à l'heure actuelle, en ce qui concerne son centre, son étiologie, et tout simplement son mécanisme, un phénomène physiologique ou pathologique imparfaitement connu.

QU'EST-CE QUE LE VOMISSEMENT ?

C'est une réaction de défense servant à expulser le contenu stomacal lorsqu'il paraît impropre à l'absorption ou dangereux pour l'organisme. Les causes sont multiples : citons simplement les indigestions, l'introduction dans l'estomac de substances nuisibles ou simplement indigestes, intoxication exogène, administration d'émétiques, sans oublier la série si complexe et si variée des dyspepsies digestives ou extra-digestives. Enfin ajoutons les vomissements incoercibles de la grossesse et les vomissements si faciles et si efficaces des nourrissons qui se rapprochent par cette facilité même de celui des carnivores domestiques et du chien plus particulièrement.

Cet acte considéré comme purement physiologique pour les uns, est pour les autres un phénomène morbide et anormal. Remarquons que ces manières de voir dépendent plutôt de l'espèce animale considérée. La physiologie comparée nous apprend, en effet, que le vomissement ne se produit pas avec la même facilité chez tous les animaux. Et, pour s'en tenir aux mammifères il en est qui vomissent facilement : les carnivores, un grand nombre domnivores, dont l'homme, il en est qui ne vomissent point ou avec extrême difficulté : les herbivores monogastriques et les ruminants. Chez le cheval sa production est exceptionnelle et de signification généralement grave.

LE VOMISSEMENT
CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES

Nous avons déjà dit dans l'introduction, que la question du vomissement avait depuis longtemps occupé les chercheurs. Son mécanisme complexe a posé des problèmes qui ont été en grande partie résolus et finiront de l'être avec cet excellent matériel vivant depuis longtemps utilisé : le chien.

Considéré dans sa vie affective, sa physiologie et sa pathologie, cet animal nous touche de si près que l'on nous permettra de dire, que la physiologie de l'homme et même la physiologie tout court, est à la vérité, dans bon nombre de ses grandes questions la physiologie du chien. C'est donc chez lui que pour ne point déroger à la règle, que nous nous proposons d'envisager l'acte vomitif quant à son mécanisme et à sa production. Production dans un but thérapeutique, précisons-le dès maintenant, et non expérimental. Nous verrons en effet, plus loin, que s'il existe une foule d'agents pouvant le provoquer sans tenir compte des dommages immédiats ou tardifs subis par le sujet d'expérience, seulement un nombre assez restreint de substances peut se réclamer du titre de Vomitif, et se réserver une place dans ce chapitre commun à tous les traités thérapeutiques. Et puisque nous parlons de livres de thérapeutique que l'on nous permette d'exprimer le souhait que la posologie parfois inexacte des anciens ouvrages ne se transmette pas avec une régularité et une identité si décevante qu'on pourrait les taxer vraiment d'héréditaires.

C'est pour cela que nous nous sommes efforcés dans la mesure de nos faibles moyens de préciser les doses minima efficaces et partant, inoffensives, des vomitifs pratiquement utilisables en clientèle, par le praticien.

Etude Physiologique

A. — *LES ACTES MECANIQUES*

La nausée. — Le vomissement s'effectue par suite d'une impression nerveuse spéciale appelée nausée et par l'action combinée d'une série de processus moteurs groupés par un centre bulbaire et affectant le diaphragme, la paroi abdominale, l'estomac et l'œsophage.

C'est une sensation interne, pénible et indéfinissable qui entraîne irrésistiblement en même temps qu'une salivation plus ou moins abondante, l'action synergique de toutes les puissances musculaires qui interviennent dans le vomissement. Les médicaments ensétiques déterminent d'ailleurs cette nausée qui reste toujours le préliminaire inévitable du vomissement.

eLs signes extérieurs. — L'attitude de l'animal qui vomit est caractéristique dès que la nausée se produit, le visage exprime le malaise et l'inquiétude. La salive qui est sécrétée abondamment provoque de nombreux mouvements de déglutition. Puis, tout à coup, l'animal se raidit et se campe, vousse son rein, étend sa tête sur l'encolure et ouvre la gueule. En même temps le flanc se tend, le ventre remonte par contraction brusque des abdominaux, tandis que la poitrine s'immobilise comme point d'appui aux efforts répétés de l'animal, amenant le rejet des matières contenues dans le réservoir gastrique. Le plus souvent cette réjection a lieu en plusieurs temps, réclamant autant d'efforts du même ordre. Que le vomissement soit isolé ou cyclique la question se pose en pathologie de savoir s'il est d'origine réflexe, physiologique, ou toxique.

Nous n'aurons pas ici à la résoudre : notre travail se bornant à l'Etude Physiologique du vomissement et à sa production dans un but expérimental et thérapeutique.

Le vomissement pour se produire nécessite :

1. L'existence de la nausée;
2. L'ouverture de l'orifice cardiaque et la fermeture du pylore;
3. Le concours des forces musculaires qui le déterminent;
4. L'action de l'aspiration thoracique.

Les expériences de MAGENDIE. — MAGENDIE et avec lui tous les anciens auteurs ont soutenu la théorie de la contraction convulsive avant toute expérimentation. Plus tard, BAYLE (1681), puis CHIRAC (1686), conclurent à l'intervention du diaphragme et des abdominaux. Le rôle de la presse abdominale fut définitivement démontré par MAGENDIE (1813) : Un chien reçoit de l'émétine et dès que les nausées apparaissent l'auteur pratique une incision de la ligne blanche et introduit la main dans la cavité abdominale. Pendant les efforts de vomissement il ne constate pas de contractions du viscère bien que la main soit fortement pressée contre l'estomac par les contractions du diaphragme et des abdominaux. Dans ces conditions (si l'on obture la plaie musculo-cutanée avec la main), l'animal vomit. Il ne vomit pas lorsque l'estomac sorti de la cavité abdominale, est soustrait à l'action compressive de la presse.

Après la section des nerfs phréniques l'injection veineuse d'émétique, provoque la nausée mais les efforts de vomissement sont faibles.

La résection des abdominaux en respectant la ligne blanche et le péritoine permet encore le vomissement grâce au diaphragme.

Enfin, dans une dernière expérience, MAGENDIE substitue à l'estomac d'un chien vivant, une vessie de porc remplie d'eau tiède. Après administration d'émétine apparaissent la nausée et le vomissement. MAGENDIE en conclut que le diaphragme et les abdominaux coopéraient au vomissement et que l'estomac « *ne paraissait pas* » être actif.

A. HATCHER fait remarquer que le cardia ayant été enlevé dans l'expérience de MAGENDIE, celle-ci éclaire peu le mécanisme du vomissement. D'autres auteurs avancèrent même que le rôle du viscère était nul.

La doctrine de la passivité reçut bientôt des objections.

Dilatation du cardia. — Chez le chien et les animaux qui vomissent, le cardia n'a pas de sphincter complet et actif comme il en existe un chez le cheval. Les fibres musculaires qui constituent les cravates suisses du chien sont extrêmement minces. D'autre part, l'œsophage de cet animal s'ouvre dans un très large entonnoir dont la muqueuse est peu plissée. Magendie a montré de plus que, s'il est à peu près impossible de faire refluer les aliments de l'estomac dans l'œsophage au moment où celui-ci se contracte, par contre le passage s'effectue, en quelque sorte, de lui-même si l'on comprime l'estomac dans l'instant de relâchement de l'œsophage. Fontini lui, respecte le cardia dans l'expérience de la vessie, les efforts de vomissement se produisent mais pas l'expulsion.

Schiff, en 1861, démontra la nécessité de la dilatation active du cardia. Cette dilatation serait sous la dépendance des nerfs vagues et non du sympathique : en effet, après extirpation du ganglion cœliaque, les chiens réagissent positivement à l'administration de tartre stibié et d'ipéca. Au contraire, la double section des pneumogastriques perturbe le vomissement. Cette activité du cardia fut confirmée par de nombreux auteurs.

Le cardia ne se laisse pas forcer, il se dilate par inhibition : chez des chats ayant reçu des aliments mélangés à du sous-nitrate de bismuth, et un vomitif, Cannon a noté, dès le début de la nausée, la flaccidité du cardia, ce qui montre bien l'existence d'un processus d'inhibition amenant son relâchement. Cette dilatation du cardia s'effectue par voie réflexe (irritation du rein, de la vessie, de l'utérus, de l'intestin, de même (Valenti) que des régions du pharynx, des parties supérieures de l'œsophage) en effet la cocaïnisation de ces régions empêche le réflexe cardiaque.

Les rayons X (Roux, Cannon, Balthazar, Hesse) ont montré que le cardia restait ouvert pendant la durée du vomissement. Souvent les aliments ne sont pas directement expulsés mais s'accumulent dans l'œsophage et peuvent y être brassés plusieurs fois avant d'être rejetés. Nous avons déjà dit que l'excitation sensitive de la bouche et du pharynx provoquait une inhibition du tonus cardiaque. Carleston, Pearcy l'ont montré, et de même qu'Openchowsky, ces auteurs admet-

tent que la motricité du cardia sous l'action directe du plexus d'Auerbach, est réglée par le système nerveux extragastrique. Les vagues conduisent les excitations inhibitrices tandis que les voies dynamogènes passent par les splanchniques. Il y a ici une comparaison à faire entre le cardio spasme te la tachycardie d'une part, l'inhibition cardiaque et la bradycardie myocardique d'autre part : ceux-ci se produisent par excitation vago-sympathique, ceux-là par section des vagues. En résumé la dilatation réflexe du cardia par inhibition pendant le vomissement paraît bien démontrée.

Il y a là une explication d'un fait intéressant à noter : l'impossibilité du vomissement sous l'effet de la volonté. Lieutaud avait déjà fait remarquer en 1762 que, si le vomissement avait pour seule cause mécanique la contraction des abdominaux et du diaphragme il devrait être soumis à l'action de la volonté. Il faut, nous l'avons vu, la dilatation du cardia.

MOUVEMENTS DU PYLORE ET DU FUNDUS

Le pylore est constitué par une muqueuse plissée doublant un sphincter musculaire épais qui, en se contractant, est susceptible de résister à de très fortes pressions intragastriques.

Joue-t-il un rôle ? La question fut assez confuse jusqu'au moment des études précises faites à l'aide des rayons X. La contraction pylorique avait déjà été signalée par Wepfer en 1679, Schwartz en 1745 : « Cette contraction a une importance, elle empêche le passage du contenu stomacal, dans le grêle : elle facilite donc la compression du contenu gastrique ». A l'état de repos, l'estomac étant vide, le pylore prend une position tonique moyenne à demi-entrouvert, prêt à se fermer, prêt à s'ouvrir. Au cours d'un travail digestif, au contraire le pylore passe par des alternatives de resserrement et de relâchement.

Bien que n'étant pas un muscle volontaire, le sphincter pylorique obéit à de nombreuses influences psychiques : Cornot étudiant le jeu du sphincter pylorique au moyen de fistules duodénales, a remarqué que chez le chien, la moindre émotion, le moindre bruit anormal, la plus petite douleur était susceptible d'aboutir à une fermeture du pylore pouvant se prolonger pendant trente minutes et même davantage. D'a-

près Schiff aussitôt après les premières inspirations profondes, qui préparent le vomissement, on voit naître de faibles contractions de la région pylorique qui se renforcent plus ou moins jusqu'au moment de l'expulsion. En même temps que la fermeture du pylore Openchowsky note la contraction de l'intestin et la dilatation du fundus et du cardia. Le contenu gastrique reflue dans le fundus. En effet Cannon l'a montré, par radiographie après repas bismuthé : « De la région fundique partent des ondes se dirigeant vers l'autre pylorique et bientôt l'antre se contracte alors que le fundus se dilate et que le diaphragme s'aplatit. Le cardia s'ouvre en même temps que les contractions psasmodiques des abdominaux chassent le contenu gastrique dans l'œsophage.

Les mouvements de l'estomac jouent donc un rôle dans le vomissement mais cette importance est variable avec les espèces animales. Mellinger (1881), chez la grenouille le rejet a pour cause unique les mouvements gastriques. L'explication du vomissement facile du nouveau-né qui se produit à la suite de la plus petite erreur alimentaire serait la suivante : La musculature lisse gastro-intestinale plus importane que la musculature striée, joue un rôle plus important que chez l'adulte. De plus, chez le jeune, le fond de l'estomac est à peine développé, le réservoir gastrique n'est encore qu'un prolongement de l'œsophage.

Rôle de l'œsophage. — Dans les vomissements violents, l'évacuation du contenu gastrique est dû à la grande force développée par la presse abdominale. Mais par sa contraction l'œsophage peut faciliter l'évacuation. Dès 1830, Legallois et Beland avaient conclu, après leurs expériences que pendant les efforts. Par contraction de ses fibres longitudinales l'œsophage se raccourcit en même temps que le cardia s'ouvre. La contraction active à la phase expulsive a été admise par de nombreux auteurs. V. Mikulitz a conclu de ses recherches que pendant les efforts l'œsophage reste béant et flasque, mais qu'à l'expulsion il se contracte « in toto » sans mouvements antiperistaltiques. Hesse en 1913 a utilisé les rayons X pour élucider la question. Ses conclusions se réument ainsi : Dans la radioscopie du vomissement on peut distinguer deux temps :

Premier temps : La région cardiaque se remplit aux dépens de la région pylorique;

Deuxième temps : Sous l'action des muscles des parois abdominales et du diaphragme, les fragments alimentaires passent de l'estomac dans l'œsophage où ils sont soumis à des mouvements variés dus à la respiration, enfin, ils sont rejetés au dehors. L'auteur n'a pas signalé de mouvements antiperistaltiques ni de l'estomac, ni de l'œsophage. Il arrive parfois que le vomissement n'est que partiel, le résidu non évacué est dégluti pour être rejeté ensuite. La section des vagues amène d'ailleurs l'accumulation des aliments dans l'œsophage, ils sont ensuite rejetés sans pénétrer dans l'estomac, ce qui peut s'expliquer par la contraction « in toto » de l'œsophage. En résumé, par la disposition de son extrêmité, l'œsophage joue un rôle important aussi bien actif que passif, passif il se dilate (par augmentation du vide pleural); actif il se contracte sous l'action de sa propre musculature.

ROLE DE LA PRESSE ABDOMINALE

La contraction simultanée du diaphragme et des abdominaux entraîne une diminution de capacité abdominale et, comme conséquence une augmentation de pression au niveau des viscères qu'elle contient. Le pylore étant fermé et le cardia ouvert, le contenu stomacal est refoulé dans l'œsophage dilaté pour le recevoir. Nous donnons pour preuve d'un tel mécanisme, les trois séries d'expériences classiques suivante :

1. La section du phrénique et la paralysie consécutive du diaphragme rendent le vomissement difficile, les abdominaux agissant seuls;

2. La section de la moëlle supprimant l'action des abdominaux et laissant subsister celle du diaphragme amène le même résultat;

3. Le vomissement est nul après section de la moëlle et des phréniques.

ROLE DE L'ASPIRATION THORACIQUE

La contraction du diaphragme en plus de son rôle de compression de l'estomac est à la source d'un phénomène trop longtemps négligé ou méconnu comme cause du vomissement:

la création brusque d'un vide pleural important. On doit au Professeur d'ARNOZAN (de Bordeaux) une excellente étude expérimentale sur le rôle mécanique important de l'aspiration thoracique. Pour lui le vomissement s'opèrerait en deux temps : D'abord l'aspiration thoracique produite par une forte inspiration glotte fermée amène les matières alimentaires dans la bouche. Plus récemment JUNG et TAGAND ont bien mis en évidence le rôle essentiel de l'aspiration thoracique : « Nous nous sommes efforcés de réaliser le vomisse-
« ment chez le chien par la seule aspiration thoracique ac-
« crue par un artifice; le contenu stomacal, avant chaque
« expérience était rendu plus fluide par l'absorption d'envi-
« ron un demi-litre de lait. Il semblait qu'on dut pouvoir
« renforcer considérablement l'aspiration thoracique par une
« action directe sur la cavité pleurale en reliant celle-ci par
« l'intermédiaire d'une canule au vide barométrique de la
« pompe à mercure. En réalité, les résultats obtenus ont été
« constamment négatifs, le vide pleural n'augmentait que
« fort peu vraisemblablement parce que le tissu pulmonaire
« venait s'appliquer rapidement contre la canule et en obtu-
« rer l'orifice. La difficulté a été tournée grâce à un autre
« procédé : Il est de toute évidence que la cage thoracique
« restant sensiblement immobile la dépression pleurale sera
« considérablement augmentée si on oblige le poumon à se
« rétarcter; un tel résultat est obtenu en mettant brusque-
« ment la trachée de l'animal en communication avec une
« cloche (dix litres de capacité) sous laquelle on a fait le
« vide. En opérant ainsi on provoque immédiatement et in-
« failliblement un rejet abondant de matières alimentaires
« par la bouche. Pour obtenir la certitude que la réjection est
« bien le fait du vide pleural il importe d'éliminer toute au-
« tre cause susceptible d'intervenir. Remarquons d'abord que
« le commencement d'asphyxie provoquée ne peut être in-
« voqué; l'asphyxie, qu'elle soit expérimentale ou acciden-
« telle, ne s'accompagne pas, en général, de nausées ou de
« vomissements. Nous ne sommes pas davantage en présence
« vomissements. Nous ne sommes pas davantage en présence
« d'un réflexe déclenché par la rétraction du poumon; une
« rétraction au moins égale sera, en effet, déterminée par un
« pneumo-thorax artificiel; on peut injecter dans les deux

« cavités pleurales de l'air sous pression jusqu'à ce que « mort s'en suive sans déterminer aucune réjection. D'ail- « leurs, une autre expérience permet de mettre complète- « ment hors de cause la sensibilité pulmonaire; la section « des deux pneumogastriques ne gêne nullement le vomisse- « ment par aspiration thoracique.

« Reste à envisager la possibilité d'une intervention des « muscles habituels du vomissement; si elle peut avoir lieu « elle n'est pas indispensable; on peut en effet, paralyser le « diaphragme par section des nerfs phréniques dans la ré- « gion cervicale inférieure; la respiration devient discordante « mais le vomissement ne s'en produit pas moins, abondant, « dès que le poumon est mis en relation avec la cloche à vide. « D'autre part l'action des abdominaux peut être éliminée « par une section de la moëlle entre les huitième et neuxième « vertèbres dorsales chez un animal dont le diaphragme a été « préalablement paralysé. Plus simplement il est possible « d'opérer en un seul temps en sectionnant la moëlle cervi- « cale entre les deuxième et troisième vertèbres, paralysant « ainsi à la fois diaphragme et muscles abdominaux. Dans « ces conditions, ou bien l'aspiration pulmonaire est sui- « vie de l'écoulement, par la bouche de matière stomocale, « moins abondant, il est vrai, que dans les expériences pré- « cédentes; ou bien quand ce rejet n'a pas lieu, l'autopsie, « pratiquée immédiatement après la mort, révèle la présen- « ce, tout au long de l'œsophage et dans la bouche, de matiè- « res d'origine gastrique.

« Il nous paraît donc légitime de conclure qu'une aspira- « tion thoracique suffisamment puissante peut suffire à pro- « voquer le vomissement. S'il est prématuré d'affirmer que « tel est le mécanisme du vomissement naturel spontané (des « expériences en cours nous apporteront sans doute des pré- « cisions) du moins il est permis de considérer ladite aspira- « tion comme un auxiliaire possible des muscles abdomi- naux. »

Cette inspiration forcée ne crée le vide thoracique que parce que la glotte reste fermée. C'est Thomas, en 1936, qui donne des précisions définitives sur ce fait jusqu'ici non démontré objectivement :

« L'examen laryngoscopique permet de constater et de « contrôler le phénomène de la glotte fermée au cours du « vomissement, en choisissant des sujets à jeun à larynx « normal, facile à voir. Au moment où le miroir en place, re- « flète exactement l'image du larynx, on provoque avec un « porte-coton le réflexe du vomissement. Le phénomène d'oc- « clusion glottique, les aryténoïdes se rapprochent l'un de « l'autre, la cavité laryngée se ferme au point qu'on ne voit « plus les cordes vocales, le deuxième temps semble renfor- « cer le premier. Ce sont là des mouvements convulsifs, des « contractions spasmodiques qui peuvent se répéter plu- « sieurs fois avant que ne se produise le vomissement ef- « fectif. »

Comme nous le verrons plus loin, THUMAS remarque aussi que, cliniquement, les sujets trachéomisés vomissent exceptionnellement.

De ce point de vue le vomissement demande pour se produire :

1. La fermeture du pylore;
2. L'ouverture du cardia;
3. Une forte inspiration, glotte fermée;
4. La contraction des muscles abdominaux.

Chez le chien, ce vomissement est enfin facilité par :

1. Un estomac simple, très voisin des parois abdominales et, par conséquent, très sensible à leur contarction;
2. Un cardia s'ouvrant loin du pylore et pauvre en fibres musculaires;
3. Un œsophage à parois souples, minces, avec une extrémité diaphragmatique infundibuliforme qui, par sa dilatation passive due au vide pleural fait cloche de succion au moment de l'aspiration thoracique;
4. Un contenu stomacal très humecté de sucs digestifs, glissant et glaireux;
5. Enfin une grande sensibilité aux vomitifs.

En résumé nous avons une connaissance satisfaisante de la mécanique du vomissement, certaines actions d'arrêt s'associent dans un ordre harmonieux aux actions dynamiques. Aussi a-t-on été conduit, depuis longtemps à supposer l'existence d'un centre nerveux régulateur et coordinateur.

B. — LE CENTRE NERVEUX

Disons tout de suite que les recherches n'ont pas encore abouti à une conclusion définitive.

Magendie a situé le centre « dans la moëlle allongée ». Un fragment d'apomorphine placé sur la région bullaire provoque le vomissement.

D'après les recherches de Gianuzzi, le centre est bulbaire ou sous-bulbaire. De son côté Openchowsky a décrit l'existence de plusieurs centres en rapport avec les divers actes du vomissement : Il existerait pour la cardia un centre de contraction et un centre d'inhibition, le premier dans la région des tubercules quadrigumeaux, le second dans les corps striés, au point de jonction du noyau lenticulaire et du noyau caudé. Les fibres à actions inhibitrices pour le cardia passeraient par le vague. Mais Betcherew note « qu'on ne peut pas nier que l'inhibition du cardia puisse s'exercer déjà par le centre du bulbe : après section bulbaire supérieure on peut encore provoquer les vomissements par injection d'apomorphine. Or le vomissement ne peut s'effectuer sans ouverture active du cardia. Donc le centre vomitif est bulbaire, au niveau du noyau des vagues. » Hatcher et ses collaborateurs sont récemment arrivés à la même conclusion.

Thumas a donné pour ce centre, chez le chien des limites anatomiques très précises : « Dans les couches profondes d'une région située de chaque côté de la ligne médiane, en avant et en arrière du bec du calamus Scriptorius ». Il fait de plus remarquer que chez les animaux qui ne vomissent pas, le centre bulbaire est peu développé. L'impossibilité du vomissement chez le lapin a été considéré par M. Pierre comme due à l'absence d'un centre nauséeux. Jean Camus (Recherches sur les centres du vomissement) injecte du chloralose dans le liquide céphalo rachidien au niveau du bulbe, on paralyse ainsi le centre qui ne réagit plus aux vomitifs (apomorphine, ipéca, émétique, sulfate de cuivre), à l'exclusion des autres centres bulbaires. A petite dose le même chloralose excite le centre. La zone centrale décrite par Thumas a été détruite expérimentalement par Hatcher et Weiss, l'administration de sublimé suivant cette destruction : le vomissement se produit. Il n'y aurait donc pas destruction du centre mais simple dépression. La zone de Thumas est en

réalité si voisine du noyau sensitif des vagues que sans vouloir donner une localisation précise on peut dire que le centre vomitif principal est bulbaire, double, et, de plus, en relation étroite avec le noyau sensitif du pneumogastrique : en effet, la destruction ou les lésions partielles de celui-ci empêchent le vomissement. D'où (Delaunay) « l'analogie du « centre du vomissement avec le centre modérateur cardia- « que et interférence d'actions voisines : l'asthénie, le « mal « de cœur » et l'hypotension accompagnant toujours les « nausées.

C. — LES DIVERS MODES D'EXCITATION DU CENTRE

La mise en action du centre peut se faire :

1. Par excitation réflexe;
2. Par association avec d'autres centres;
3. Par mode automatique.

Le mode réflexe est connu : Le centre réagit aux diverses excitations par voie nerveuse centripète. C'est de cette façon qu'agissent les vomitifs dits réflexes, les irritations ou les excitations des muqueuses bucales, gastriques, pharyngiennes ou intestinales à la suite d'affections diverses, du tube digestif ou des premières voies respiratoires; c'est aussi par arc réflexe que se produisent les vomissements dûs à des lésions des organes abdominaux et pelviens.

Le mode par associations fonctionnelles entre centre nerveux (par l'intermédiaire de fibres nerveuses intercentrales) n'est qu'un mode réflexe indirect : ainsi la surexcitation du centre tussipare qui s'observe souvent dans la coqueluche ou la tuberculose, celle du centre respiratoire dans l'asthme, déclenchent l'activité du centre vomitif. Il en est de même du vomissement psychique.

Le mode automatique. — Lui n'est pas encore précisé, peut-être s'agit-il d'un processus humoral. Le centre réagissant à certaines variations physicochimiques ou hydrodynamiques du liquide sanguin.

D. — MECANISME DU VOMISSEMENT EXPERIMENTAL

Le vomissement réflexe. — Les très nombreuses impulsions vomitives prennent naissance dans les zones innervées par le glosso-pharyngien appelé d'ailleurs « nerf nauséeux », et le vago-sympathique. C'est surtout le vague qui transmet

les impulsions vomitives venues de l'estomac : la vagotomie double empêche le vomissement. Cependant, Hatcher et Weiss ont montré que la voie parasympathique n'était pas la seule empruntée : en effet, si avec le tartre stibié la section de la moëlle (voie sympathique) est négative, les impulsions passent par les deux voies.

Certains auteurs ont avancé l'hypothèse d'une excitation indirecte du centre par action sur les terminaisons nerveuses cardiaques, avec des émétiques tels que le tartre stibié (Hatcher et Weissj. En veineuse tout comme « par os » (Simonowitch Kleimannj le tartre stibié aurait la même action : elle ne serait pas directe sur le centre mais indirecte par irritation des terminaisons nerveuses cardiaques. L'émétique n'a plus d'effet lorsque le cœur est isolé du système nerveux central. Répétons que l'impulsion nerveuse passe par le vague : en effet, la section de la moëlle et du ganglion stellé n'empêche pas le vomissement. Les voies sympathiques ou parasympathiques par lesquelles peuvent passer, suivant le vomitif employé, les impulsions nerveuses, peuvent être bloquées : l'atropine bloque le vague, l'ergotoxine paralyse le sympathique : le sublimé ne produit plus le vomissement.

Le vomissement central. — Il est produit par les vomitifs centraux : le vomitif central typique est l'apomorphine, sans vouloir lui supprimer toute action périphérique on a depuis longtemps remarqué qu'il agit à plus faible dose par voie sous-cutanée que *per os*, et à plus faible dose encore en veineuse.

Etude Pharmacodynamique des Vomitifs

I. — LES VOMITIFS

Définition.

On réserve ce nom aux médicaments capables de provoquer le vomissement dans un but thérapeutique sans donner lieu aux doses prescrites à aucun phénomène toxique. Les vomitifs sont nombreux, trop nombreux même; on pourrait dire que l'on fait vomir avec n'importe quoi : Nous savons bien que la plupart des médicaments, et les poisons sont nauséeux à certaines doses. Nous n'avons pas la prétention de passer tous les vomitifs en revue, c'est un travail déjà fait, il se retrouve dans tous les ouvrages de thérapeutique.

S'il est facile en thérapeutique humaine de faire absorber au patient raisonnable, n'importe quel remède, tous ceux qui ont approché les malades de « l'autre médecine » savent comme il est parfois délicat et pénible de leur faire avaler une drogue. C'est en grande partie pour ces raisons que la voie hypodermique est devenue en vétérinaire le mode d'administration d'un très grand nombre de produits. Qu'il s'agisse de sérums, de vaccins, de toni-cardiaques, d'extraits glandulaires, en nous en oublions... Les vomitifs ne font pas exception à la règle, eux aussi pour un certain nombre s'accomodent très bien de cette voie d'administration. Mais tous les vomitifs, nous venons de le dire ne sont pas efficaces par voie sous-cutanée, et nous ne voulons pas tomber dan l'erreur qui consiste à vouloir tout faire passer par le conjonctif sous-dermique.

Les ouvrages de thérapeutique générale Vétérinaire comme ceux de Médecine humaine donnent une énumération classique des vomitifs, passent en revue leurs propriétés chimiques,

physiologiques, leurs indications et leurs doses après les avoir groupés suivant leur mécanisme d'action. Cette énumération, nous l'abrégerons, ne voulant nous occuper ici que des vomitifs qui ont donné entre nos mains les meilleurs résultats. Vomitifs plus ou moins fidèles peut être, mais d'emploi commode, ce qui compte chez nous, et inoffensifs. Leur dose thérapeutique doit être assez éloignée de la dose toxique pour qu'ils puissent être manipulés avec une assez grande latitude par le thérapeute, pour qu'ils soient supportés sans trop grand dommage par le patient malade, et partant en état de moindre résistance vis-à-vis de tout ce qui le touche. S'ils ne remplissent pas ces conditions maîtresses, ils ne méritent pas le nom de vomitifs mais de produits toxiques.

Et nous savons bien que parmi les symptômes d'intoxication tout court, on rencontre presque à tous les coups des vomissements. Qu'il s'agisse de cocaïne, d'arnica, de cyanure d'argent, de tétrachlorure, de sulfure de calcium de sublimé, mais nous passerions en revue tout l'index pharmaceutique.

Leurs propriétés chimiques et physico-chimiques sont connues nous les passerons en revue sans trop y insister.

Leurs propriétés physiologiques et leur mécanisme d'action nous retiendront plus longtemps; tout d'abord parce que les auteurs n'ont pas été, et ne sont pas encore tout à fait d'accord sur le mode d'action de telle ou telle substance dite vomitive.

Et en outre parce que de ce mode d'action dépend la classification du produit dans telle ou telle catégorie de vomitifs :

CLASSIFICATION PHYSIOLOGIQUE

D'après leurs effets physiologiques on a distingué :

1. Des vomitifs centraux;
2. Des vomitifs périphériques ou réflexes;
3. Des vomitifs mixtes.

Nous ne distinguerons ici que deux groupes de vomitifs, les vomitifs centraux et les vomitifs réflexes ou périphériques. Nous verrons, en effet, au cours de l'étude particulière de chacun d'eux que les produits considérés comme des vomitifs mixtes, sont en réalité des vomitifs *agissant par voie réflexe*.

Vomitifs centraux : Morphine, apomorphine, vératrine, sublimé.

Vomitifs réflexes : Emétique, émétique céphéline, ipéca, sels de cuivre, de zinc, eau tiède.

D'un point de vue plus pratique nous proposerons une autre classification d'après la voie d'introduction du médicament.

La posologie et le mode d'administration sont les points sur lesquels nous insisterons volontairement. La précision des doses vomitives et leurs voies d'introduction sont le but de cette thèse. Nous avons, en effet, remarqué dans tous les ouvrages, qu'ils soient anciens, modernes ou modernisés. Français ou étrangers que :

Ou bien les auteurs ne sont pas d'accord sur les doses à employer, elles varient alors du simple au double et même davantage, ou bien les auteurs n'ont fait que transposer la posologie des ouvrages plus anciens et peut être d'un même ouvrage, ces doses nous les retrouvons toujours les mêmes dans tous les traités, mais alors elles sont fausses.

N'allons pas si loin, si elles sont efficaces, on pourrait les dire justes, non elles sont imprécises, vagues. Et bien, c'est là une caractéristique assez banale de la biologie et de la médecine, ce sont des valeurs moyennes des quantités à employer qui sont proposées.

Si l'ouvrage donne une valeur moyenne c'est au médecin de la faire varier en plus ou en moins suivant la taille, l'âge ou l'état du sujet. Si ce moyen terme n'est pas donné ce sont les valeurs extrêmes qui sont indiquées et c'est encore la même chose, la même incertitude, la même erreur. Nous ne voulons pas ici rendre mesurable ce qui n'est pas mesurable, mais mesurer ce qui peut être mesuré.

Notre posologie s'appliquera à l'adulte, et quelle que soit la voie d'administration, s'entendra de la quantité de vomitif à donner par kilogramme de poids vif d'animal. On pourrait même parler de minimum efficace par kilogramme de poids vif. Les vomitifs sont des produits plus ou moins toxiques, qu'ils soient minéraux ou organiques, aussi-espérons-nous de cette façon éviter les phénomènes dangereux et désagréables de l'intoxication médicamenteuse.

ETUDE GENERALE DE LA MEDICATION VOMITIVE

A. — Action physiologique des vomitifs

Le point de départ du réflexe nauseux et par suite le mode d'action des vomitifs peut être périphérique ou central suivant que l'effet porte primitivement sur la muqueuse de l'estomac (ipéca) ou sur les centres nerveux bulbaires du vomissement. La physiologie et la pathologie nous fournissent des exemples bien connus de ces deux types de vomissements.

Vomissement d'ordre réflexe. — Par excitation centripète de la luette, de la muqueuse de l'estomac (indigestion, substances irritantes ou toxiques, gastropathies aiguës ou chroniques, titillations de la muqueuse par la sonde œsophagienne), par excitation des voies biliaires et urinaires (coliques hépatiques et néphrétiques), de l'intestin, du péritoine, en un mot de toutes les branches du sympathique abdominal général (vomissements réflexes de l'iritis, des maladies de l'oreille, de la pneumonie).

Vomissements d'origine centrale. — (Type apomorphine). Se voit dans les maladies des centres nerveux (méningite, migraine, vertiges) dans la plupart des intoxications, chloroforme, digitale, dans les toxemies, les infections générales (urémie, variole, choléra, paludisme). Enfin, certains états nauséeux sont d'ordre psychique tels que la vue ou le souvenir d'objets répugnants, les vomissements des hystériques et des neuropathes.

ACTION DES VOMITIFS SUR LES DIVERS APPAREILS

Sur les voies digestives. — Ils provoquent l'évacuation du contenu stomacal du duodenum, de la vésicule biliaire parfois, d'ou augmentation de la sécrétion biliaire sous leur influence.

Hypersécrétion des autres glandes annexes : foie, pancréas, glandes salivaires, gastriques et intestinales.

Sur l'appareil circulatoire et le système nerveux. — L'état nauseux s'accompagne de dépression nerveuse qui se traduit par la petitesse et l'accélération du pouls, avec tendance à la lipothymie, à l'algidité, sueurs, relâchements des sphincters. Ces effets de dépression nerveuse et circulatoire avec vaso constriction générale et tendance à l'hypothermie ont été

utilisés autrefois comme médication contro-stimulante (ipéca, émétique), après cette phase nauséeuse, les vomitifs déterminent une phase de réaction carctérisée par une accélération et développement progressif du pouls et retour à la température normale.

Sur l'appareil respiratoire. — Après une accélération respiratoire se produit un ralentissement de la ventilation pulmonaire. Il se produit d'abord une décongestion pulmonaire mécanique à laquelle s'ajoute une vaso-constriction viscérale déterminée par l'état nauséeux, l'hypersécrétion bronchique et peut-être aussi l'excitation des fibres musculaires lisses de Reissessen, sous l'influence des vomitifs qui sont presque tous à dose faible, des expectorants.

L'action hypersécrétoire. — Cette action est généralisée à tous les appareils glandulaires et se manifeste surtout vers les sécrétions salivaires, bronchiques, stomacales, biliaires, urinaires et sudorales.

En résumé, cette action physiologique et thérapeutique des vomitifs, sur les grandes fonctions, permet de considérer dans l'acte vomitif trois périodes parfois distinctes, parfois simplement ébauchées :

— Une période nauséeuse avec concentration générale et tendance syncopale.

— Une période de vomissements proprement dite : effort abdominal et respiratoire.

— Une période de réaction. Hypersécrétion générale, lassitude suivie de repos général.

B. — Indications générales

1. *Comme médication évacuante et déplétive.* — Véritable « lavage » de l'estomac dans les cas d'indigestion, d'embarras gastriques, dans les cas d'intoxication, d'empoisonnements; ajoutons-y une action mécanique : expulsion de corps étrangers de l'estomac ou dans l'œsophage, de fausses membranes, etc....

2. *Comme agents modificateurs de la circulation générale et locale.* — Effets décongestifs et vaso-constricteurs sans oublier l'action contro-stimulante et hypothermique qui était autrefois la base du traitement des maladies aiguës fébriles, par la méthode de Rasori.

3. *Comme modificateurs des sécrétions bronchiques.* — Les vomitifs sont des hypercriniens et des expectorants à faible dose.

II. — ETUDE SPECIALE DES VOMITIFS

LES VOMITIFS CENTRAUX

La morphine et son dérivé l'apomorphine

1. *Matière médicale.*

La morphine, principal alcaloïde de l'opium est plutôt rangée dans les hypnotiques ou plus précisément dans les analgésiques proprement dits. On nous excusera de la placer en tête de liste des vomitifs centraux. Si nous faisons ainsi, c'est tout d'abord parce que la morphine est un vomitif dont les effets sont peut-être inconstants, mais souvent retrouvés, ensuite parce que le vomitif central type, l'apomorphine n'est qu'un produit de désydratation de la morphine, et son action vomitive, pour ainsi dire constante chez les carnivores domestiques n'est que l'exagération d'une propriété que possède la morphine elle-même et que nous lui avons vu se manifester avec une fréquence inégale comme nous l'indiquerons tout à l'heure.

Caractères physiques et physico-chimiques

Morphine. — Sa formule développée la range dans les alcaloïdes à noyau phenanthrène. La formule brute est C^{17} H^{19} No^3 N^2o. Elle cristallise en prismes rhomboïdaux incolores, de saveur amère. La morphine forme avec les acides, des sels généralement bien cristallisés. Les plus employés, facilement solubles dans l'eau sont : le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate et l'acétate de morphine. Le chlorhydrate cristallisé en longues aiguilles incolores, amères. Il est soluble dans les proportions de :

1 partie de sel pour 24 parties de'au à 15° ;

1 partie de sel pour 1 partie d'eau à l'ébullition.

Ce sel mis en ampoules jaunit par vieillissement. Cet inconvénient est évité par la stérilisation et la Tyndallisation des liqueurs. Il est utilisé en solution à 1 ou 2 %.

Apomorphine. — C'est un produit de déshydratation de la morphine, sa formule brute est $Ci^{7}\ H^{17}\ No^{2}$.

On la prépare :

1. Par chauffe en deux ou trois heures en tube scellé à 150° de une partie de morphine avec 10 parties d'acide chlorhydrique à 25 % ;

2. Par action d'une solution concentrée de chlorure de zinc de point d'ébullition de 200° sur une solution de chlorhydrate de morphine à la température de 120° à 125° pendant 20 minutes. L'apomorphine formée est précipitée de la solution par la soude puis extraite par l'éther qui laisse la morphine insoluble. La solution éthérée traitée par l'acide chlorhydrique donne le chlorhydrate d'apomorphine qui est ensuite purifié par cristallisations répétées. L'apomorphine s'oxyde très rapidement.

C'est une poudre blanche amorphe, verdissant à l'air peu soluble dans l'eau. Elle donne des sels cristallisés dont le chlorhydrate qui se présente sous forme de petits cristaux blanc grisâtres qui se dissolvent dans 50 parties d'eau à 15° et 17 parties d'eau à 80°. A côté du chlorhydrate d'apomorphine cristallisé existe un chlorhydrate amorphe. Ces deux sels M. Guinard (Thèse de Médecine, Lyon 1898) l'a montré, sont loin de se ressembler. Leurs caractères chimiques et physiques sont assez différents pour justifier les différences pharmacodynamiques qu'ils ont entre eux. Nous y reviendrons.

Le chlorhydrate cristallisé en solution aqueuse, sensiblement incolore au moment de sa préparation, prend à l'air et à la lumière une coloration verte qui fonce avec le temps.

Ce sel est utilisé en solution à 1 % ou 2 %.

La solution pour injection doit être préparée aseptiquement, en solution chlorhydrique à N/500. Sa conservation est difficile, elle se colore rapidement en vert.

---

2. *Etude générale des manifestations apparentes produites par la morphine et l'apomorphine.*

Morphine. — Ces études sont bien connues, nous ne nous y étendrons pas longuementt.

A) Effet locaux. — La morphine est sans action sur la peau intacte, sur les muqueuses elle produit une douleur assez vive puis une légère analgésie.

B) Effets généraux. — La morphine s'absorbe par voie hypodermique et par la muqueuse gastrique; son élimination hors de l'organisme s'effectue sous une forme imparfaitement établie, cependant, il apparaît qu'elle y serait détruite en partie dans le foie et transformée en oxydimorphine. La majeure partie est excrétée par les urines et par l'intestin. La mamelle en élimine une faible partie. Absorbée, la morphine agit sur les hémisphères cérébraux, sur quelques centres bulbaires (centre du vomissement), sur la moëlle épinière et sur l'intestin. Mais des effets varient avec les diverses espèces animales. Nous distinguerons, en effet, dans le tableau suivant :

Des animaux narcotisés.

Des animaux non narcotisés chez lesquels domine l'excitation.

Espèces narcotisées :

Chien,
Lapin,
Cobaye,
Rat blanc,
Souris.

} Chez ces animaux les fonctions du cerveau sont troublées.

Espèces non narcotisées :

Cheval,
Ane,
Bœuf,
Chat,
Mouton,
Porc,
Chèvre.

} Animaux dont les fonctions du cerveau sont peu ou pas modifiées.

DOSES HYPNOTIQUES

a) *Effets généraux chez le chien.*

Après une injection de 5 milligrammes par kilogramme de chlorhydrate on remarque de l'hypersécrétion salivaire, l'animal défèque et présente des vomissements inconstants. Au bout de cinq minutes, les effets généraux sont plus distincts : inquiétude, agitation, malaise général, faiblesse du train postérieur, attitude hyénoïde caractéristique. Enfin, décubitus total et narcose.

Dose toxique. — Lorsque par voie hypodermique la dose dépasse 6 à 7 centigrammes par kilogramme, on assiste à une série de symptômes toxiques qui, après un temps plus ou moins long, tuent les animaux. La dose toxique précise sera indiquée plus loin.

b) *Effets généraux chez le chat.*

Doses faibles et doses moyennes. — Les modifications physiologiques produites par la morphine chez le chat ont un cachet particulier par suite de l'excitation qui, à toutes les doses d'ailleurs, domine l'ensemble des effets. En passant par les doses faibles, 1 milligramme par kilogramme, on constate des nausées, des vomissements, parfois de l'hypersalivation. Aux doses de 2 à 3 milligrammes par kilogramme, l'hyperexcitabilité s'accuse et si l'on arrive à 4 ou 5 milligrammes par kilogramme, l'animal est très agité, halluciné, sensible aux bruits, à la voix, il semble plongé dans une sorte d'ivresse agitante. On constate de la mydriase, et une attitude hyenoïde comme chez le chien.

Dose toxique. — A partir de 3 à 4 centigrammes par kilogramme, la morphine est ordinairement mortelle pour le chat. Mais quelle que soit la dose injectée on ne rencontre jamais la moindre tendance à la narcose. L'animal avant de mourir présente une crise durant laquelle il tombe sur le sol, la respiration est suspendue. Le plus souvent on observe des remissions et la mort survient au cours d'une deuxième ou troisième crise.

Apomorphine :

A) *Absorption :*

L'apomorphine est très vite résorbée par voie sous-cutanée, et agit beaucoup plus vite que par voie gastrique. On ne retrouve pas cet alcaloïde dans l'estomac, les intestins, l'urine, il semble donc être très vite modifié dans l'organisme. Sa propriété essentielle qui a motivé son emploi thérapeutique est son action vomitive spéciale.

b) *Effets généraux :*

a) *Chez le chien.* — A très faibles doses l'apomorphine accroît les sécrétions bronchiques et facilite leur expulsion par la toux. A très faible dose encore elle fait vomir. A des

doses moyennes, en plus de son action vomitive, elle active les sécrétions des glandes salivaires et des glandes muqueuses de l'appareil respiratoire.

A de fortes doses, la dominante est l'excitation avec hyperexcitabilité, timidité, frayeur, effarement, besoin de courir irrésistible poussant l'animal à se livrer à des courses folles, déréglées. Après cela, calme relatif durant lequel les animaux se mettent à tourner en cercle. On remarque parfois des spasmes tétaniques et des convulsions.

A de très fortes doses les spasmes et le accès convulsifs augmentent d'intensité, se succèdent sans interruption et le sujet meurt.

Bien qu'elles soient controuvées par Zumz en particulier, il est intéressant de rapporter ici les constatations de M. Guinard quant aux effets pharmacodynamiques et aux caractères physico-chimiques du sel d'apomorphine qu'il dit amorphe et qu'il oppose au sel cristallisé.

« Chez tous les animaux et quelle que soit la voie d'administration, le chlorhydrate d'apomorphine cristallisé se comporte comme un excitant produisant chez le chien agitation, hyperexcitabilité, affarement, et dans les autres espèces des manifestations du même genre avec des modifications particulières des centres bulbaires qui poussent les animaux à mordiller, à ronger ou saisir avec leurs dents tout ce qu'ils trouvent à leur portée. L'apomorphine amorphe au contraire injectée à forte dose dans la veine produit des effets dépressifs nervins presque immédiats avec tendance syncopale, insensibilité, résolution musculaire, collapsus profond, etc... et qui la séparent nettement du sel cristallisé. En injection sous-cutanée elle se comporte généralement comme ce dernier mais paraît plus déprimante et plus parésiante ».

Par voie veineuse un sel le cristallisé, se montre donc excitant, l'autre amorphe, narcotique. Pour Zumz ce sont les impuretés et les combinaisons de chlore et de morphine qui produisent cette action déprimante et ce sont elles qui produisent les effets « de la soi-disant apomorphine amorphe de Guinar. »

b) *Chez le chat.* — Les félins sont moins sensibles à l'action nauséeuse; les injections hypodermiques de 3 centigrammes par kilogramme déterminent l'agitation, l'hyper-

excitabilité, les tentatives de fuite, une exagération des sécrétions à forte dose se produisent des mouvements désordonnés, des troubles moteurs, l'affaiblissement du train postérieur et comme chez le chien des crises convulsives. Comme chez lui aussi le chlorhydrate amorphe injecté par voie veineuse est un dépressif nervin puissant. (Guinard).

C. — Equivalent toxique expérimental des sels de morphine et d'apomorphine chez le chien

Ces chiffres ont été fixés par Gu(nard. Ils s'entendent de la dose toxique par kilogramme d'animal.

Apomorphine cristallisée.	103	mgr.	par kg.
Apomorphine amorphe.	73	—	—
Chlorhydrate de morphine.	463	—	—

Remarquons, en passant, la toxicité plus grande des sels d'apomorphine par rapport aux sels de morphine.

---

3. MODIFICATIONS ORGANIQUES ET FONCTIONNELLES PRODUITES PAR LA MORPHINE ET L'APOMORPHINE ETAT NAUSEEUX ET VOMISSEMENTS

I. Action nauséeuse. — Vomissements

Au nombre des premières manifestations consécutives à l'administration de la morphine figurent l'état nauséeux et le vomissement, symptômes qui constituent essentiellement la caractéristique pharmocadynamique de l'apomorphine. Introduits sous la peau ces deux alcaloïdes font vomir l'un souvent, l'autre toujours.

Espèces qui vomissent et espèces qui ne vomissent pas.

Parmi les mammifères domestiques, le chien et le chat sont les seuls chez lesquels la morphine puisse produire le vomissement. Dans l'espèce humaine, le vomissement morphinique est plus fréquent chez les femmes que chez les hommes et chez les individus nerveux ou affaiblis. On l'observe dans les deux tiers des cas.

Pour l'apomorphine les faits peuvent se résumer par les tableaux suivants empruntés à Guinard :

Animaux chez lesquels l'apomorphine amène des nausées, vomissements ou des régurgitations.	Chien. Chat. Poule. Pigeon Moineau Grenouille Homme.
Animaux ne présentant ni vomissements, ni manifestations nauséeuses apparentes.	Cheval. Ane. - Mulet. Bœuf. - Porc. Chèvre. - Mouton. Lapin. - Cobaye. Rat. - Hérisson. Canard.

II. — Mécanisme

Le mécanisme du vomissement apomorphinique (et morphinique) n'est plus discutable. Ce médicament se classe dans les vomitifs centraux.

En effet : Après section des pneumogastriques, les vomissements se produisent aussi vite et aussi bien. L'action du produit « par os » est plus lente que par voie sous cutanée. L'apomorphine elle-même ne procède pas autrement.

La morphine a des effets vomitifs incertains et inconstants, sa déshydrataion et sa transformation en apomorphine changent partiellement ses affinités électives et font prédominer les actions nauséeuses en a atténuant d'autres.

a) *Influence de l'état de vacuité ou de plénitude de l'estomac.*

D'une façon générale l'état de vacuité ou de plénitude de l'estomac nous a paru avoir une influence tout à fait secondaire sur la production du vomissement. Les vomissements sont simplement plus faciles et moins pénibles. Les expériences que nous avons réalisées à ce sujet nous ont montré que les vomissements se produisent avec la même dose de produit, que l'estomac soit plein ou vide. Pour ce qui est du

vomissement morphinique il est indépendant de l'état de l'estomac. On voit des chiens à jeun qui vomissent comme on en voit qui ont l'estomac plein et qui vomissent encore. D'ailleurs l'irrégularité du vomissement morphinique empêche toute recherche de ce côté-là.

b) *Influence de la médication préalable.*

Morphine. — Un chien morphinisé par une première injection à dose hypnotique de morphine, et qui vomit, ne vomit pas si on lui administre durant l'hypnose la même dose de médicament.

Apomorphine. — La morphine à dose physiologique suspend les effets nauséeux de l'apomorphine (5, 10, 15 milligrammes par kilogramme).

L'éther, le chloroforme, le chloral en font de même. A ce sujet il nous a paru intéressant de résumer ici des « Recherches sur l'excitabilité du centre vomitif chez les animaux narcotisés » d'Alfred Schwartz. (Comptes rendus Soc. Biol., 1928, page 222).

La pratique a montré que dans le cas d'empoisonnement par un hypnotique peu soluble : le véronal, par exemple, ingéré sous forme de comprimés, la résorption du produit est lente. On peut trouver (Docteur Chavigun) des comprimés non dissous 24 heures après l'ingestion du poison dans l'estomac du sujet. Il serait donc très utile de vider celui-ci le plus rapidement possible après l'ingestion. Or, sous l'effet narcotique du véronal, le centre vomitif bulbaire devient réfractaire aux émétiques quels qu'ils soient. L'auteur a soumis dans le but de résoudre expérimentalement le problème, un chien narcotisé par le véronal à l'action de l'apomorphine et d'un excitant du système nerveux. Il s'est heureusement trouvé que le premier essai a résolu tout le problème. L'auteur rapporte alors l'expérience.

« Il s'agit d'un chien robuste de 20 kilogrammes, on injecte à l'animal dans une veine, en l'espace d'un quart d'heure 4 grammes (0 gr. 2 par kilogramme) de véronal sodique (médinal) soit une solution de 10 %. Dose équivalente à 3 gr. 6 de véronal. Ce qui correspond pour un homme de 70 kilogrammes à 12 gr. 6 de véronal dose toxique sinon mortelle. Le chien couché sur le flanc dort profondément, le réflexe cornéen est aboli. La fréquence de la respiration est de 22 par minute. Vingt minutes plus tard une injection de cardiazol

est pratiquée dans la peau du dos : 0,8 gr. de cardiazol (soit 4 cc. d'une solution à 20 %) le seul phénomène qui se manifeste est une accélération de la respiration. L'injection rejetée cinq minutes après produit le même effet. On injecte alors sous la peau 0,02 gr. d'apomorphine (1 cc. d'une solution à 2 %) soit 0 gr. 001 par kilogramme. Au bout de trois minutes l'animal, toujours profondément endormi et couché sur le flanc présente soudain de vigoureuses contractions des muscles abdominaux et expulse entièrement le contenu de l'estomac. Rien sans cela n'est changé dans le comportement de l'animal, ni pendant ni après cet acte de courte durée. Le chien se réveille au bout de 24 heures et est bientôt complètement remis. »

« En résumé, il est possible de faire vomir un chien profondément endormi par le véronal sans danger pour l'animal par l'action combinée de l'apomorphine et du cardiazol (pentaméthylène trétrazol) sur le centre vomitif, ce traitement paraît susceptible d'être appliqué chez l'homme dans les empoisonnements par les hypnotiques ingérés sous forme de comprimés peu solubles. »

A) *INFLUENCE DES DOSES ET DES VOIES D'ADMINISTRATION*

Morphine. — Choupe a dit avec raison « que les doses massives de morphine sont moins vomitives que les doses faibles ». Ce qui est encore plus vrai pour l'apomorphine. La résorption lente de la morphine par voie sous cutanée provoque fréquemment le vomissement. Nous avons essayé une autre voie d'absorption lente, elle aussi : la voie rectale.

1. *Chien.*

Exp. 1. — Emploi de chlorhydrate de morphine en solution à 4 % (chien de 12 kilogramme).

Dose : 1 centigramme par kilogramme; 12 centigrammes.

Administration : Injection rectale avec une seringue de Pravaz, à 10 h. 45.

Effets vomitifs à 10 h. 49. Latence 4 minutes.

Exp. 2. — Une autre épreuve a été faite sur une chienne de 4 ans de 7 kilogrammes.

Solution de chlorhydrate de morphine à 1 %. Injection rectale de 3 cc. 5 soit 0 gr. 005 par kilogramme.

Administration à 15 h. 15.

Effets vomitifs à 15 h. 20. Latence 5 minutes.

Vomissements faciles sans efforts pénibles.

Exp. 3. — Ajoutons deux expériences négatives faites avec des ampoules de morphine trouvées au laboratoirel et vieilles d'une vingtaine d'années : 0 gr. 25 pour 5 cc.

Solution ramenée au 1/100 par addition de 20 cc. d'eau distillée (chien 8 ans, 19 kilogrammes).

Injection rectale de 9 cc. soit 0 gr. 004 par kilogramme.

Administration à 15 heures.

Effets nuls.

Exp. 4. — Avec la même solution provenant de la même ampoule de morphine (chien 7 ans. 4 kilog. 4).

Injection rectale de 20 cc. soit 0 gr. 045 par kilogramme.

Administration à 12 h. 45.

Effets vers 12 h. 52.

L'animal est inquiet, il prend une attitude hyénoïde, devient nerveux. Il présente des nausées, des déglutitions rejetées, mais pas de vomissements.

Par voie sous-cutanée, nos expériences ont confirmé les faits cliniques quotidiens. Au cours de nombreuses morphinisations faites, soit pour étudier le vomissement, soit pour préparer l'anesthésie des sujets à opérer, au service de Chirurgie il nous a été pemis d'établir que 65 % à 70 % des chiens morphinisés vomissent à la dose de 0 gr. 002 à 0 gr. 005 par kilogramme de poids vif.

2. *Chat.*

Chez le chat, la proportion des animaux qui vomissent est de 25 % seulement (Guinard). Nous retrouverons un fait analogue à propos de l'apomorphine.

Chez le chat les injections hypodermiques à la dose de 0 gr. 001 par kilogramme d'animal amènent une légère excitation fugace, des nausées et des vomissements dans les proportions indiquées ci-dessus.

Apomorphine. — Bien que l'apomorphine soit un vomitif sûr, la question des doses à employer est d'une grande im-

portance. D'abord parce que injectée à trop forte dose elle ne produit plus des effets recherchés, ensuite parce qu'elle est toxique :

Sept ou huit fois plus toxique que la morphine comme nous l'avons déjà vu. Ainsi que M. Guinard le fait remarquer, les auteurs n'ont pas toujours été d'accord : Pour les uns c'étaient les doses fortes qui retardaient ou empêchaient le vomissement, pour les autres c'étaient les doses faibles. David constate que chez l'homme les doses de 3 ou 4 milligrammes le provoquent. Weill avec 2 milligrammes l'obtient ou ne l'obtient pas. Dans l'accident de Pecholier le vomissement n'est obtenu qu'après une deuxième injection portant la dose à 3 centigrammes et l'auteur de conclure que seules les doses fortes sont vomitives. Lebeau (Traité de Pharmacie Chimique, 1938, T. 1.) indique pour l'homme des doses de 0 gr. 005 à 0 gr. 015 en solution à 2/100. Arnaud (Thérapeutique Pharmacologique 1930) indique les mêmes doses. Zunz (Pharmacodynamie spéciale, 1932) comme Guinard rapporte les chiffres de Jurasz : adulte 5 à 10 milligrammes. Soit pour un homme d'un poids moyen de 70 kilogrammes, la dose de 8 milligrammes soit 0 mmg. 114 par kilogramme de poids.

Chez les animaux, les chiffres donnés sont aussi variables. Et Guinard, le premier dans son étude très complète sur la morphine et l'apomorphine a donné un tableau significatif montrant que les fortes doses sont moins vomitives que les doses faibles.

1. *Chez le chien.*

La dose minime indiquée par Guinard est celle injectée par voie sous-cutanée à un chien de 15 kilogrammes. Cette dose est de 0 gr. 005, soit 0 mmgr. 33 par kilogramme de poids vif.

Zunz écrit : la plus petite dose vomitive correspond à 0 mmgr. 2 par kilogramme, il répète le chiffre donné par Eggleston et Hatcher (Journal de Pharmacol. et Exp. Thérapeut., 1912 T. III). Alfred Schwartz, dans l'expérience déjà relatée au sujet du vomissement apomorphinique chez les sujets narcotisés par le véronal indique que « La dose d'apomorphine utilisée dans cette expérience est à la limite inférieure de celles qui ont d'après Karnack le pouvoir d'exciter le centre respiratoire chez le chien narcotisé. Elle est

cinq fois plus élvée que la plus petite dose (0 gr. 0002 par kilogramme) susceptible d'après Eggleston, de faire vomir l'animal intact mais vingt fois moins forte que la dose convulsinante (0 gr. 02 par kilogramme) indiquée par Guinard. »

Nous allons montrer que le chien peut vomir avec des doses bien inférieures. Pour être sûr de ne pas nous tromper nous avons employé diverses préparations d'apomorphine. Les unes faites par nous-mêmes et injectées à des concentrations différentes; les autres trouvées au laboratoire, injectées, elles aussi, à des doses et des concentrations variables, enfin, des préparations fabriquées par des laboratoires spécialisés : chlorhydrate d'apomorphine purifié, stérilisé, Tyndallisé et mis en ampoules de verre coloré assurant une conservation parfaite du produit.

Nous avons employé des solutions récentes et des solutions anciennes plus ou moins et fortement colorées en vert. Enfin nous avons éliminé une autre cause d'erreur possible : Le phénomène d'anaphylaxie à l'apomorphine signalé par Richet (C. R. S., biol., 1905, T. I).

Tous les chiffres rapportés par Richet se rapportent à un kilogramme d'animal. La solution employée est au titre de 0,25/1.000. 1 cent. cube contient donc 0 gr. 00025 de chlorhydrate d'apomorphine. « La dose vomitive, dit-il, est normalement de 0 mmgr. 25 par kilogramme. Le chien « Adam » qui, le 9 avril vomit avec 1 cc. 6, vomit le 16 mai, 37 jours après avec 0 cc. 77.

Voici d'ailleurs le tableau significatif donné par Richet :
« Adam », injections : 9, 12, 17, 25, 29 avril, 4, 12, 26 mai.
Jours d'interventions : 0, 3, 5, 8, 4, 5, 8, 4.
Doses vomitives : 1 cc 6, 1 cc 6, 1 cc 13, 1 cc 10, 0 cc 95, 0 cc 95, 0 cc 83, 0 cc 77.

Nous verrons : 1. Que le chien n'a pas besoin d'être hypersensibilisé à l'apomorphine pour vomir à cette dose;

2. Que l'on fait vomir avec des doses 6,1 fois plus faibles.

Nous nous sommes, en effet, appliqués à rechercher la dose minime vomitive de l'apomorphine, et en comparer les effets avec ceux des doses indiquées dans les ouvrages de thérapeutique :

EXPERIENCES

Exp. 1. — Apomorphine cristallisée. Solution au 1/100 (chien 18 kilog.). Injection sous-cutanée, soit 0 gr. 005.

Administration : 14 h. 49.

Effets : 14 h. 52. - 14 h. 53. - 15 h. Latence 2 minutes.

Expérience : dose 0 mgr. 27 par kilogramme.

Exp. 2. — Même solution :

Chien 10 ans, 4 kg. 8. Injection sous-cutanée 0 cc. 1 soit 0 gr. 001.

Administration : 15 h. 5.

Effets : 15 h. 7. - 15 h. 12. Latence 2 minutes.

Expérience : Dose 0 mgr. 20 par kilogramme.

Les doses à injecter devenant difficiles et délicates à manier par leur faible volume (de l'ordre de 1/20 de cc à la concentration de 1/100. Nous avons alors préparé des solutions au millième, permettant d'injecter des quantités de l'ordre du centimètre cube. Nos animaux vomissent à la dose de 0 mgr. 20 par kilogramme, nous avons encore réduit celle-ci sur des sujets nouveaux :

Exp. 3. — Apomorphine cristallisée au 1/1000.

1 cc = 1 mgr.

Chien 8 ans, 18 kilogrammes. Injection sous-cutanée de 1 cc 8 soit 0 gr. 0018.

Administration : 20 h. 5.

Effets : 20 h. 14. Latence 9 minutes.

Expérience : Dose 0 mgr. 10 par kilogramme.

Pour nous assurer que ce n'est pas là un cas exceptionnel nous répétons des injections à cette dose sur d'autres animaux neufs :

Exp. 4. — Chlorhydrate apomorphine cristallisée au 1/1000.

Chien, 9 kiogrammes. Injection sous-cutanée de 0 gr. 0009 soit 0 cc 9.

Administration : 12 h. 39.

Effets : 12 h. 45. les vomissements sont faciles et nombreux. Latence 6 minutes.

Expérience : Dose 0 mgr. 10 par kilogramme.

Exp. 5. — Même solution.

Chienne, 14 kilogrammes. Injection sous-cutanée de 0 gr. 0014 soit 1 cc 4.

Administration : 19 h. 39.

Effets : 19 h. 45. Latence 6 minutes.

Expérience : Dose 0 mgr. 10 par kilogramme.

Constatant les effets positifs à cette dose, nous essayons alors avec des quantités moindres de chlorhydrate d'apomorphine du 1/1000. Nous passons ainsi à la dose de 0 mmgr.05 par kilogramme dans les expériences suivantes :

Exp. 7. — Chienne 9 kg 2. Injection sous-cutanée de 0 gr. 00045 soit 0 cc 45.

Administration à 12 h. 50.

Effets très nombreux à 12 h. 55. Latence 5 minutes.

Expérience : Dose 0 mmgr. 05 par kilogramme.

Exp. 8. — Même solution. Celle-ci prend une couleur verte très pâle.

Chien 7 kilogrammes. Injection sous-cutanée de 0 gr. 00031 soit 0 cc 31.

Administration : 11 heures.

Effets : nuls.

Expérience négative : Dose 0 mmgr. 05 par kilogramme.

La solution verdissant rapidement, nous préparons une solution fraîche au 1/1000 et nous continuons aux mêmes doses :

Exp. 9. — Chien, 13 kg 9. Injection sous-cutanée de 0 gr. 0007 soit 0 cc 7.

Administration : 12 h. 52.

Effets : 12 h. 57. Latence 5 minutes.

Expérience positive : Dose 0 mmgr. 05 par kilogramme.

Exp. 10. — Chienne 8 kilogrammes. Injection sous-cutanée de 0 gr. 0003 soit 0 cc 4.

Administration : 13 h. 2.

Effets : 13 h. 8. Latence 6 minutes.

Expérience : Dose 0 mmgr. 05 par kilogramme.

Exp. 11. — Chien 4 kg. 5. 4 ans. Injection sous-cutanée de 0gr. 000225 soit 0 cc 22.

Administration : 13 h. 15.

Effets : 13 h. 20. Latence 5 minutes.

Expérience.

Abandonnant ici les solutions préparées au laboratoire durant l'année scolaire précédente nous nous adressons au chlo-

rhydrate et apomorphine « Meram » fabriquée par le laboratoire d'hypodermie de même nom.

Ce sont des ampoules de verre coloré en jaune, de 1 centimètre cube de solution à 1 %. Chaque ampoule contient donc 1 centigramme de chlorhydrate d'apomorphine.

Exp. 12. — Chien 4 kilogrammes. Apomorphine « Meram » 1/40 de cc. Injection sous-cutanée.

Administration : 5 h. 20.

Effets : 5 h. 25. Latence 5 minutes.

Expérience positive : Dose 0 mmgr. 05 par kilogramme.

Exp. 13. — Chien 20 kilogrammes. Apomorphine « Meram » 2/10 de cc. Injection sous-cutanée.

Administration : 17 h. 35.

Effets : 17 h. 39. Latence 4 minutes.

Expérience positive : Dose 0 mmgr. 05 par kilogramme.

CONCLUSION

Il serait superflu de rapporter ici d'autres expériences faites dans les mêmes conditions et conduisant au même résultat.

1. L'apomorphine fait vomir le chien à la dose très faible de 0 mmgr. 05 par kilogramme.

2. Ces vomissements sont nombreux, faciles et peu pénibles.

3. Si le temps de latence est en général plus court de une à deux minutes aux doses de 2 à 4 centigrammes par kilogramme, on ne peut pas dire que pour des doses très faibles le temps de latence soit inversement proportionnel aux quantités de médicament injecté.

Nos expériences montrent que ce temps est en moyenne de 5 à 6 minutes, quelle que soit la dose employée.

4. Le vieillissement des solutions de chlorhydrate d'apomorphine et leur coloration en vert plus ou moins foncé n'ajoute rien à leur pouvoir toxique ou convulsivant. Le médicament est peut être moins actif et c'est tout.

Chez le chat. — L'apomorphine, nous l'avons vu, est un excitant énergique chez le chat. Guinard fait remarquer : « Que chez le chat on doit proportionnellement au poids, administrer des doses dix fois supérieures à celles employées

chez le chien, pour obtenir le vomissement. Mais il y a lieu de redouter des manifestations excitantes parfois d'une grande violence. »

Ce qui est juste si comme Guinard on prend pour le chien des doses de 2 milligrammes à 1 centigramme suivant la taille, ou plus précisément la dose déjà donnée plus haut soit 0 mmgr. 33 par kilogramme. Multiplions par dix, ce qui nous fait, pour le chat et par kilog de poids vif, 3 mmgr. 3. Mais si nous comparons à nos doses vomitives de 0 mmgr. 05 par kilog chez le chien, ce sont des quantités soixante-dix fois plus grandes d'apomorphine qu'il faudrait employer chez le chat. Nous disons « qu'il faudrait » car voici, en effet, les résultats que nous a donné l'apomorphine au 1/100. Solution préparée au laboratoire.

1. — Chat 1 kg 800. Injection sous-cutanée de 1cc 8 soit 0 gr. 018.

Excitation générale, mydriase, hypersensibilité.

Effets vomitifs nuls.

Expérience négative : Dose 0 gr. 01 par kilogramme.

2. — Chatte 2 kg 800. Injection sous-cutanée de 2 cc. 8 soit 0 gr. 028.

Mêmes phénomènes d'excitation, affollement, ptyalisme.

Effets vomitifs nuls.

Expérience négative : Dose 0 gr. 01 par kilogramme.

Les doses sont ici deux cent fois plus fortes que chez le chien et nous n'avons pas obtenu de vomissements.

Nous essayons alors des doses plus faibles de l'ordre du milligramme par kilog. Vingt fois plus fortes que chez le chien. La solution employée est au millième :

3. — Chat 2 kg. 850. Injections sous-cutanée de 2 cc. 8 soit 0 gr. 0028.

Administration : 12 h. 33.

Effets : Excitation marquée à 13 h. 37, avec maximum d'intensité à 13 h. 40. Cette excitation persiste à 13 h. 55 puis se calme pour reprendre à 14 h. 10. L'animal va et vient dans sa cage bute contre les barreaux, se blesse, mais n'y prend pas garde. Respiration dyspnéique, ptyalisme léger, mydriase. Enfin, il se déclenche une crise épileptique qui dure deux minutes. L'animal se calme, déprimé mais essouflé. La mydriase persiste; pas de vomissements. Devant ces phénomè-

nes impressionnants d'excitation, nous diminuons les doses pour remonter progressivement.

4. — Chatte 2 kg. 700. Injection de 1 cc. 12 soit 0 gr. 0011.
Administration : 13 h. 5.
Effets : Excitation légère mais de longue durée.
Expérience négative : Dose : 0 mmgr. 20 par kilogramme.
Nous continuons avec de l'apomorphine au centième :

5. — Chat 1 kg. 700. Injection de 0 cc 25 soit 0 gr. 0025.
Une période d'excitation qui dure une demi-heure suit l'injection. Elle présente les caractères déjà décrits dans l'expérience 3.
L'effet vomitif est toujours nul.
Expérience négative : Dose : 1 mmgr. 47 par kilogramme.

6. — Avec la même solution :
Chat 1 kg. 600. Injection de 0 cc. 5 soit 0 gr. 005.
L'animal est très excité, méchant, il cherche à mordre, il miaule et présente des signes d'autophagisme; il mord sa queue jusqu'au sang. Effet vomitif nul.
Expérience négative : Dose : 3 mmgr. 12 par kilogramme.

7. — Chat 1 kg. 700. Injection de 5 cc 1 soit 0 gr. 051.
On remarque toujours de l'hyperexcitabilité de la mydriase mais toujours pas de vomissements.
Expérience négative : Dose 0 gr. 03 par kilogramme.
Remarquons que c'est là notre plus forte dose employée. Les résultats négatifs nous font douter de la valeur du produit, c'est alors que nous employons l'apomorphine « Meram » déjà utilisée chez le chien, et nous injectons expérimentalement le contenu d'une ampoule de 1 centimètre cube à 1 % soit 1 centigramme :

8. — Chat 2 kg. 100. Injection de 1 cc soit 0 gr. 01.
Administration : 11 h. 10.
Effets : dix minutes plus tard, le chat s'agite, tourne, va et vient dans sa cage, s'arrête quelques instants toujours dans le même coin et fixe un ennemi imaginaire. Sa pupille est dilatée, ses oreilles très mobiles, ses mouvements rapides. Le moindre bruit le fait sursauter mais il reprend vite son manège et cela dure pendant vingt minutes; puis l'animal se calme progressivement et reste déprimé dans sa cage, en boule, immobile, hébété.

Expérience négative : Dose : 0 gr. 0048 par kilogramme.

Nous essayons alors la même apomorphine chez un sujet ayant servi à des expériences faites avec les solutions préparées au laboratoire. Il s'agit d'un animal âgé ayant déjà reçu deux injections d'apomorphinne à la dose de deux milligrammes par kilog à une semaine d'intervalle. Nous avions décidé de l'abattre devant sa maigreur et sa grande faiblesse générale, mais avant nous injectons une ampoule d'apomorphine de 1 cc. soit 0 gr. 01.

9. — Chat 1 kg. 200. Injection de 0 cc. 66 soit 0 gr. 0066.

Administration : 17 h. 20.

Effets : 17 h. 37. Latence 17 minutes.

Peu d'excitation, légère mydriase et légère procidence du corps clignotant.

L'animal vomit dix-sept minutes après l'administration. C'est la seule expérience positive que nous ayons eue. Elle ne s'est pas renouvelée.

Expérince positive : Dose : 5 mmgr. 5 par kilogramme.

En effet, avec la même apomorphine nous recommençons à la même dose :

10. — Chat. 2 kg. 2. Injection de 1 cc. soit 0 gr. 01.

Administration : 14 h. 30.

Effets : L'animal présente une très violente excitation qui dure trente-cinq minutes avec tous les symptômes déjà décrits dans les expériences précédentes.

Nous essayons alors de diminuer la dose de moitié.

11. — Chat 2 kg. Injection de 0 cc. 5 soit 0 gr. 005.

Administration : 17 h. 30.

Effets : Le sujet présente des crises aussi intenses que dans le cas précédent. Pas de vomissements.

Expérience négative : Dose : 0 mmgr. 25 par kilogramme.

Comment interpréter ces résultats ? Ces quelques expériences nous permettent de dire :

1. Que l'apomorphine est avant tout un excitant chez le chat;

2. Que les excitations produites sont d'autant plus intenses que la dose employée est plus forte;

3. Que le réactif animal a ici une grande importance : certains sujets réagissent peu à l'alcaloïde, d'autres, au contraire lui présentent une grande sensibilité;

4. Que l'apomorphine est un vomitif dangereux chez le chat. Il n'est même pas fidèle, tant s'en faut : Un animal sur dix a vomi et dans des conditions toutes particulières.

Avant d'abandonner ces expériences sur le chat, nous avons essayé l'apomorphine administrée par voie rectale :

Chat. 1 kg. 650. Injection rectale de 2 cc. soit 0 gr. 02.

Excitation.

Effets vomitifs nuls.

Dans le seul résultat positif obtenu la dose vomitive a été de 5 milligrammes par kilog de poids vif. C'est une quantité d'alcaloïde cent fois supérieure à la dose minima vomitive chez le chien.

LES VOMITIFS REFLEXES

L'IPECA ET SES ALCALOIDES

(Emetine. - Cépheline)

Matière médicale.

L'Uragoga ipecacuanha ou céphelis Ipecacuanha est une rubiacée de l'Amérique Tropicale dont on emploie la racine qui constitue l'ipéca officinal dit « annelé ». Cette racine contient de l'acide ipécacuanhique et sept alcaloïdes dont les principaux sont : l'émetine, la cépheline, la psychotrine. A ceux-ci viennent s'ajouter l'ipécamine et l'hydroipécamine découverte par HESSE en 1914, puis la méthylpsychotrine et l'émétamine isolée par PYMAN en 1917. Ce qui porte à sept le nombre des alcaloïdes connus de l'ipéca.

Leurs constitutions chimiques ne sont pas encore complètement connues. Des synthèses partielles ont montré que l'hydrogenation de la psychotrine conduit à la cépheline qui, méthylée, fournit l'éméine.

$$C^{25}\ H^{26}\quad (O\ CH^{3/3}$$
$$OH$$
$$H$$
$$N$$

Psychotrine

$$+\ H^{2} \text{ —)}\ C^{25}\ H^{27}\quad (O\ CH^{3/3}$$
$$OH$$
$$NH$$
$$N$$

Céphéline

$$+\ CH^{3} \text{ —)}\ C^{25}\ H^{27}\quad (O\ CH^{3/4}$$
$$NH$$
$$N$$

Emétine

D'où les noms de dihydropsychotrine pour la céphéline et de Méthyl céphéline pour l'émétine.

Ces deux alcaloïdes sont de beaucoup les plus importants et possèdent tous deux une action émétisante marquée.

Caractères.

La céphéline cristallisée dans l'éther en aiguilles incolores, elle est soluble dans l'alcool et le chloroforme. C'est une base donnant des sels bien cristallisés.

L'émétine est une poudre blanche amorphe qui fond à 76° ;

elle se dissout faiblement dans l'eau, facilement dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, l'acétone. C'est un produit bibasique fournissant avec les acides, deux séries de sels. Les plus connus contiennent deux molécules d'acide monovalent pour une de base. Le chlorhydrate est à peu près le seul utilisé en thérapeutique. C'est une poudre blanche, inodore, jaunissant à la lumière, soluble dans l'eau : 1 partie pour dix d'eau froide. La solution aqueuse à 2 % précipite les réactifs généraux des alcaloïdes : Réactif de Bouchardat, de Meyer.

Action générale.

Comme la poudre d'ipéca, l'Emétine provoque une violente inflammation de la peau, des muqueuses oculaires (conjonctivite), respiratoire (dyspnée, éternuements), gastro-intestinale; à la dose de 6 à 15 centigrammes, par voie sous-cutanée l'émétine produit au point d'injection une infiltration douloureuse qui disparait assez rapidement. Par voie intramusculaire survient une violente inflammation.

Les fortes doses par voie sous-cutanée et intramusculaire amènent une entérite assez grave chez le chien : la muqueuse est congestionnée, hypertrophiée, et se recouvre d'un exsudat muqueux puis purulent; enfin apparaissent des ulcérations intestinales et de la dysenterie. Cette entérite peut se compliquer de lésions de l'appareil respiratoire : alvéolite et œdème pulmonaire. Selon Pick et Nasicky, ces lésions seraient dues à la paralysie des muscles lisses des capillaires digestifs et pulmonaires. L'Emétine paralyse aussi les muscles lisses de l'œsophage et de l'utérus (Paul Martin). Par la voie intraveineuse les doses supérieures à 4 à 5 milligrammes par kilog. entraînent une chute de la pression carotidiennne et pulmonaire, un ralentissement du pouls suivi de mort, par arrêt du cœur. Déjà à petites doses l'émétine déprime le myocarde : la systole est moins énergique la diastole plus marquée.

Par voie buccale l'émétine produit une salivation abondante, des vomissements, de la diarrhée, une hypersécrétion bronchique et à forte dose de l'entérite et de l'œdème du poumon.

Son élimination est plus ou moins lente. Plus rapide chez le chat et le chien que chez l'homme où elle produit des effets cumulatifs dangereux. Au cours des accidents d'ordre névritique produits par l'emploi de l'émétine en médecine humaine,

MM. Alain et Ch. Ragiot ont montré que la vitamine B1 était un médicament de choix bien supérieur à la strychnine.

Action vomitive.

L'action vomitive de l'ipéca, de la céphéline et de l'émétine résulte de l'excitation de la muqueuse de l'estomac et des terminaisons nerveuses du pneumogastrique transmise par voie réflexe au centre vomitif bulbaire.

Si nous classons les produit par ordre de puissance émétisante, nous plaçons d'abord la céphéline qui, *per os*, amène chez l'homme, des vomissements au bout de 40 minutes à la dose de 10 milligrammes.

Puis l'émétine qui fait vomir au bout de trois-quart d'heure à une heure à la dose de 15 à 20 milligrammes.

Enfin la poudre d'ipéca qui est moins nauséeuse que ses alcaloïdes purs mais les principes actifs combinés aux parties calloïdales de la plante sont moins irritants pour l'estomac.

Mécanisme.

Certains ont considéré l'ipéca et ses alcaloïdes comme des vomitifs centraux, d'autres comme des vomitifs mixtes.

Chouppe résume ainsi ces expériences « sur le mode d'action de quelques substances vomitives ».

« Dans une première série d'expériences, je coupais les « deux nerfs pneumogastriques d'un chien que je laissais « reposer pendant plusieurs heures jusqu'à ce que les vomis- « sements provoqués par le traumatisme aient cessé. Je lui « faisais alors une injection sous-cutanée ou intraveineuse « d'une dose vomitive de la substance à expérimenter. Avec « l'apomorphine et le tartre stibié j'ai toujours vu les vomis- « sements se produire aussi vite et aussi abondamment que « quand les nerfs étaient intacts.

« Avec l'émétine, au contraire, je n'ai jamais pu obtenir « de vomissements. Dans une seconde série d'expériences « je faisais sur un chien une injection sous-cutanée d'éme- « tine et après avoir attendu pendant plusieurs heures, j'em- « ployais le tartre stibié ou l'apomorphine et je voyais bien- « tôt les vomissements se produire comme dans le cas « précédent. »

Nous avons répété ces expériences après avoir fixé la dose vomitive efficace.

1. *Par voie hypodermique.*

Chien 3 kilogs.
Emétine. Chlorhydrate. Injection de 0 gr. 016.
Administration à 16 h. 15.
Effets à 18 heures et 19 heures.
Latence 1 h. 54.
Expérience positive. Dose : 0 gr. 005 par kilogramme.
Chien 9 kilogs.
Emétine. Injection de 0 gr. 045.
Administration : 15 h. 50.
Effets : 16 h. 15.
Latence : 25 minutes.
Expérience positive. Dose : 0 gr. 005 par kilogramme.
Nous diminuons sensiblement la dose :
Chien 14 kilogs.
Emétine. Injection de 0 gr. 035.
Administration : 16 heures.
Effets : 16 h. 55.
Latence : 55 minutes.
Expérience positive. Dose : 0 gr. 0025 par kilogramme.

Les doses inférieures de 0 gr. 0015 à 0 gr. 0020 par kilogramme ne produisent que très rarement des vomissements par voie sous-cutanée.

2° *Par voie bucco-gastrique.*

Chien 13 kilogs.

Emétine (chlorhydrate) 0 gr. 016 entre deux morceaux de viande crue.

Administration : 9 h. 45.
Effets : 10 h. 30.
Latence : 45 minutes.
Expérience positive. Dose : 0 gr. 00125 par kilogramme.

Remarquons que les effets sont moins rapides que dans l'expérience où l'émétine a été injectée par voie sous-cutanée, mais à dose plus forte. Aussi pour mieux comparer la rapidité des deux voies, nous augmentons la dose « per os » pour l'amener à 2 et 3 milligrammes par kilog :

Chien 14 kilogs.
Emétine. 0 gr. 03.
Administration : 10 h. 30.
Effets : 11 h. 10.

Latence : 40 minutes.
Expérience positive. Dose : 0 gr. 0021 par kilogramme.
Chienne 11 kilogs.
Emétine. 0 gr. 033.
Administration : 16 h. 04.
Effets : 16 h. 56.
Latence : 52 minutes.
Expérience positive. Dose : 0 gr. 003 par kilogramme.

Choupe avait dit « L'émétine fait vomir beaucoup plus « vite quand elle est introduite directement dans l'estomac « que lorsqu'on l'injecte sous la peau ou dans la veine, tandis que l'on observe tout le contraire avec le tartre stibié « et l'apomorphine. Donc l'émétine semble avoir une action « limitée aux extrêmités périphériques du nerf vague ».

Arnaud écrit « L'émétine introduite par la voie hypodermique produit rarement le vomissement et met trois fois plus « de temps pour agir qu'après injection ».

Disons simplement, ici, que quelle que soit sa voie d'administration, l'émétine s'élimine par la muqueuse gastro-intestinale. De plus le vomissement n'est pas plus rapide si on administre l'émétine par voie sous-cutanée que si on la donne par voie bucco-gastrique.

Connaissant la dose surement vomitive nous répétons, comme nous l'avons dit plus haut, les expériences de Choupe : c'est-à-dire, l'étude des effets de l'émétine après section des deux pneumogastriques :

Chien 14 kilogs. Injection de 7 centigrammes après section des cordons vago sympathiques.

L'animal présente une parésie du pharynx et du larynx amenant un bruit de cornage. On observe une forte rétraction des globes oculaires dans les orbites. Le sujet est abattu, couché dans le fond de sa cage. On n'observe pas de vomissement. L'animal meurt par asphyxie dix heures plus tard.

Expérience négative.

Chien 11 kilogs. Injection de 5 centigrammes d'émétine après section des pneumogastriques, à 16 heures. Pas de vomissements.

Nous administrons alors à 20 h. 20, 0 gr. 6 d'amorphine au millième.

L'animal présente des vomissements à 20 h. 27.

Soit 7 minutes plus tard.

Pendant les vomissements, la paralysie du pharynx gêne considérablement l'animal, cependant l'expulsion complète des aliments se produit.

Expérience négative.

Conclusions. — Posologie.

Les expériences précédentes nous font dire :

1. Que l'émétine n'agit pas plus vite par voie bucco-gastrique que par voie sous-cutanée.

2. Que si, d'une façon générale, l'émétine fait vomir à dose plus faible par voie bucco-gastrique, on peut obtenir des effets positifs avec la même dose injectée en sous-cutanée ou administrée « per os ».

3. Que la proportion des animaux qui vomissent après injection hypodermique n'est pas inférieure à celle des animaux qui ont reçu l'émétine par la voie buccale.

4. Que la section des vagues empêche le vomissement par l'émétine.

5. Que la cocaïnisation de l'estomac permet les vomissements apomorphiniques mais interdit les vomissements après administration d'émétine (Bachem).

6. L'attouchement bulbaire par le tartrate d'émétine (Trumas) amène quelquefois des vomissements peu considérables et non immédiats.

Ces trois dernières constatations feraient plutôt penser à une action périphérique.

Nous avons vu à propos de l'action générale de l'émétine, que son injection sous-cutanée ou intra-musculaire, amenait de la gastro-entérite violente (à forte dose). L'émétine injectée n'agirait que par irritation gastrique. Mais alors sa résorption par la muqueuse suit de bien près l'injection sous-cutanée puisque nos expériences ont montré que l'alcaloïde agit aux mêmes doses aussi rapidement en sous-cutanée que « per os ». Aussi d'autres ont-ils parlé de vomitif MIXTE. Nous l'avons, ici, placé dans les vomitifs périphériques. Mais nous ne nous sommes pas donné ce problème et seul l'intérêt pratique du médicament nous intéresse.

Posologie.

L'émétine fait vomir le chien :

— *Per os :* à la dose de 0 gr. 00125 par kilog.

— Par voie sous-cutanée à la dose de 0 gr. 00250 par kilog.

Chez le chat, l'émétine nous a donné dans tous les cas des résultats positifs mais avec des doses plus élevées.

La période de latence semble plus longue que chez le chien.

L'émétine utilisée est en solution au dixième.

Chat 1 kg. 700. Injection de 0 cc. 4 soit 0 gr. 04.

Administration : 13 h. 48.

Effets : 15 h. 18.

Latence : 1 h. 30.

L'animal est légèrement déprimé, mydriase.

Expérience positive. Dose : 0 gr. 029 par kilogramme.

Deux autres expériences aux mêmes doses nous donnent des résultats positifs; nous abaissons alors la dose :

Chat 2 kilogs. Solution au dixième : 0 cc. 2 soit 0 gr. 02.

Administration : 17 h. 15.

Effets : 17 h. 45.

Latence : 35 minutes.

Expérience positive. Dose : 0 gr. 01 par kilogramme.

Nous diminuons encore les doses.

Chat 1 kg. 600. Injection sous-cutanée 0 cc. 1 soit 0 gr. 01.

Administration : 10 h. 30.

Effets : 11 h. 40.

Latence 1 h. 10.

Cette expérience a été répétée trois fois, sur d'autres sujets à la même dose par kilog de poids vif. Les résultats ont été positifs dans deux cas sur les trois. C'est pourquoi nous sommes remontés à la dose fidèle de 1 centigramme par kilog.

Conclusion. - Posologie.

Il ne nous a pas été permis d'essayer chez le chat l'émétine par voie buccale, le manque de sujets d'expérience nous a arrêté.

Par la voie sous-cutanée, nous donnons la dose de 0 gr. 01 par kilog de poids vif bien que certains animaux aient vomi avec 0 gr. 006 par kilog.

Caractères.

L'antimoine (stibium des anciens) était connu des médecins de l'antiquité grecque et romaine. Son premier emploi est attribué à Paracelse.

L'antimoine métallique était autrefois prescrit comme vomitif, purgatif, expectorant. Des préparations antimoniales

restées dans la thérapeutique nous considèrerons le tartre stibié ou émétique : antimonio-tartrate acide de potassium qui se prépare par action de l'oxyde d'antimoine hydraté sur la crême de tartre (Pharmac. Française 1884). Sa formule est $C^4 H^4 O^7 SbK, \frac{1}{2} H 20$. Il se présente sous forme d'une poudre cristallisée en petits octaèdres rhomboidaux incolores, transparents, s'effleurissant à l'air. Elle est soluble dans 18 parties d'eau à 15°, insoluble dans l'alcool.

Action locale.

Sur la peau l'émétique détermine des ulcérations laissant une trace indélébile; il agit de la même manière sur les muqueuses. Dans le tissu cellulaire l'émétique détermine la formation d'un œdème volumineux.

Action générale.

Pris par voie buccale à faible dose il irrite la muqueuse de l'estomac, détermine des nausées et des vomissements s'accompagnant d'une dépression marquée du système nerveux et cardio-vasculaire avec exagération des sécrétions salivaires, sudorales, intestinales et bronchiques.

A forte dose, il y a inhibition des mêmes centres et l'on n'observe pas de vomissements, par contre, on constate une paralysie des centres vaso-moteurs avec hypotermie et faiblesse musculaire.

A doses faibles mais répétées, il y a affaiblissement du myocarde, stase sanguine dans le foie, le rein, la rate et apparition, comme avec le phosphore et l'arsenic, de lésions histologiques caractérisées par une dégénérescence vacuolaire graisseuse du protoplasme par effets cumulatifs de l'émétique dans ces tissus.

Elimination.

L'émétique suit la circulation entero-hépatique. Une faible partie est éliminée par l'urine, la sueur et le lait.

Action vomitive.

L'émétique est, chez l'homme, un vomotif énergique à la dose de 3 à 4 centigrammes. C'est avec lui que Magendie fit ses expériences sur le mécanisme du vomissement. Les constatations de Soma Weiss et Hatcher, permettent, nous le

savons déjà, de classer l'émétique dans le groupe des vomitifs réflexes. Injecté dans la veine ou sous la peau, ce n'est pas sa résorption par la muqueuse gastrique qui produit le vomissement : on ne trouve pas de trace du médicament dans l'estomac. Soma Weiss et Hatcher rapportent au cœur le point de départ du réflexe déterminant l'acte vomitif après injection intraveineuse. Ces impulsions réflexes passent surtout sur les vagues. Après introduction dans l'estomac les impulsions passent par le pneumogatrique. Pour Simonowitch l'émétique agit de la même façon, pour Satullo il agirait par irritation de la muqueuse de l'estomac : il se formerait de l'oxychlorure d'antimoine SbO Cl qui ferait subir des modifications physiques et physico-chimiques aux protéines de la paroi stomacale, déterminant l'excitation réflexe du centre.

POSOLOGIE. - TOXICITE

Chez le chien.

L'émétique agit à des doses très voisines de la dose toxique.

Par voie buccale, Lebeau indique :

Chez le chien..... 0 gr. 10 à 0 gr. 20
Chez le chat..... 0 gr. 04 à 0 gr. 10

Van den Eekhout donne :

Pour le chien..... 0 gr. 10 à 0 gr. 20
Pour le chat..... 0 gr. 05 à 0 gr. 20

Magendie employait dans ses expériences sur le chien :

Par la voie buccale : 6 grains d'émétique pour un animal de 15 livres soit 0 gr. 065 × 6 = 0 gr. 39.

Par voie veineuse : 2 à 4 grains dans une once et demie d'eau, soit 0 gr. 10 à 0 gr. 20 dans 30 cc. d'eau.

L'action irritante de l'émétique fait employer en veineuse des solutions diluées au millième, Cette voie d'administration, si elle est commode pour les physiologistes, est peu pratique et même dangereuse pour le praticien.

D'ailleurs, quelle que soit la voie, s'il est recommandé comme expectorant, contro-stimulant, purgatif ou anthelmintique, et même comme révulsif, l'émétique est un vomitif dangereux pour les animaux âgés, cardiaques, Brightiques, ou simplement affaiblis, pour les jeunes sujets, au cours d'inflammations aiguës du tube digestif.

Les symptômes d'intoxication par voie buccale se caractérisent par des vomissements, de la diarrhée, une vive douleur stomacale et œsophagienne. Le pouls est filiforme, la respiration superficielle, bientôt l'animal tombe dans une prostration profonde, sueurs froides, cyanose et mort.

L'empoisonnement aigu se combat par toutes les matières capables de neutraliser ou d'absorber l'émétique : tanins, sulfure de fer hydraté, savon, lait, albumine. On calme les douleurs et l'irritation gastro intesinale par des opiacés et des mucilagineux. S'il y a tendance au collapsus on injecte de la caféine, le régime diététique est de règle, bien entendu. Cette intoxication est rare, en effet, la plus grande partie du produit est rejetée et se retrouve dans les vomissements.

Les injections sous-cutanées et veineuses sont plus dangereuses.

Emétique solution à 1/500.

Expérience 1.

Chien 10 kilogs. Injection veineuse de 0 gr. 1.

Administration : 17 h. 20.

Effets : nuls.

L'animal est trouvé mort dans sa cage le lendemain matin. L'autopsie n'a pu être faite.

Expérience négative.

Dose : 0 gr. 01 par kilog.

Emétique même solution.

Expérience 2.

Chien 8 kilogs. Injection veineuse de 0 gr. 16.

Administration : 18 heures.

Effets : 18 h. 6.

L'animal est déprimé, reste dans un coin de sa cage, et meurt entre 22 et 23 heures.

Au point d'injection, est apparu un œdème inflammatoire volumineux.

Expérience positive.

Dose : 0 gr. 02 par kilog.

Le manque de nourriture pour les animaux d'expérience et les difficultés que nous éprouvons pour nous procurer les sujets nous arrêtent dans l'étude de l'émétique administrée par voie veineuse. Les quelques animaux qui nous restent

vont nous servir pour préciser la posologie de ce vomitif par voie buccale.

Expérience 3.

Emétique en solution à 1/1000.

Chienne 6 kilogs : on lui fait absorber 60 centimètres cubes de solution soit 0 gr. 06.

Administration : 12 h. 10.

Effets : 12 h. 20.

Latence : 10 minutes.

Expérience positive.

Dose : 0 gr. 01 par kilogramme.

Deux autres expériences avec la même dose par kilogramme nous donnent les mêmes résultats avec les latences de 8 et 14 minutes. Nous diminuons alors sensiblement la quantité de vomitif par kilogramme d'animal.

Expérience 6.

Chien 13 kilogs. Ingestion de 104 cc. d'émétique à 1/1000, soit 0 gr. 10.

Administration : 15 h. 6.

Effets : 15 h. 12.

Latence 6 minutes.

Expérience positive.

Tous les animaux ayant reçu une dose de 0 gr. 008 par kilogramme ont vomi avec des latences variant de cinq à vingt minutes.

Conclusion.

Chez le chien, l'émétique doit s'employer strictement par voie buccale à la dose de 0 gr. 008 par kilogramme ou pour plus de commodité à la dose légèrement supérieure de 0 gr. 01 par kilogramme.

Chez le chat. — L'émétique est un bon vomitif. Nous avons vu que chez cet animal l'apomorphine est dangereuse par les phénomènes d'excitation parfois impressionnants qu'elle peut provoquer; que l'émétine est fidèle inoffensive mais peu rapide.

Nos expériences nous ont montré que la dose de 0 gr. 04 par kilog d'animal était suffisante pour amener le vomissement.

Conclusion.

Si la dose à injecter a de l'importance lorsque l'émétique emprunte la voie veineuse, cette considération est secondaire pour l'administration par voie buccale. Certes, nous avons ici précisé la dose minima vomitive, c'est un point très important, mais pratiquement l'émétique est prescrite en solution étendue au millième, dont on fait absorber une cuillerée à café toutes les cinq minutes jusqu'à obtention du vomissement.

Conclusion

En conclusion du travail que nous venons de consacrer au vomissement et aux vomitifs chez les carnivores, nous voyons que le vomissement, relativement facile chez ces animaux, peut être considéré comme une réaction de défense de l'organisme qui cherche à se débarrasser d'un façon rapide des substances toxiques ou indigestes, en tout cas nuisible à son bon fonctionnement.

L'acte réflexe du vomissement s'effectue à la suite d'une impression nerveuse spéciale : la nausée, qui déclenche toute une série de processus moteurs groupés par un centre bulbaire et aboutissant à l'ouverture du cardia, à la fermeture du pylore, aux contractions simultanées du diaphragme et des muscles abdominaux. Il en résulte en même temps qu'une surpression abdominale, une forte aspiration thoracique qui appelle à travers le cardia béant les matières liquides qui, de la cavité stomacale, par le conduit œsophagien, sont rejetées brutalement au dehors. Dans les conditions de la clinique il peut être intéressant de provoquer à volonté l'acte salutaire du vomissement. C'est dans ce but qu'on utilise les vomitifs. Mais on conçoit aisément que ces substances toutes toxiques ne doivent être utilisées qu'autant que leur effet utile est nettement supérieur à leurs effets nuisibles. Préciser la posologie minima, déterminer les qualités d'un bon vomitif, en donner les règles d'emploi, tel a été le but de la deuxième partie de notre travail.

Indications générales.

Les vomitifs sont utilisés comme tels chez les carnivores et le porc, dans l'indigestion simple, la surcharge de l'estomac, les empoisonnements, en un mot chaque fois qu'il convient de débarrasser rapidement l'estomac de son contenu.

Dans toutes les espèces on les utilise à doses faibles comme

hypercriniens dans les affections chroniques des voies digestives et de l'arbre trachéo-bronchique.

Qualité d'un bon vomitif.

Fidèle dans son action, rapide dans ses effets, non irritant, non toxique, un bon vomitif doit être d'administration commode.

Notre expérience personnelle nous permet de recommander :

— Chez le chat : l'émétine ou l'émétique.

— Chez le chien : l'apomorphine.

— Chez le porc : la vératrine.

L'émétique doit être utilisée en ingestion.

L'émétine s'administrera soit par voie hypodermique, soit par voie buccale.

L'apomorphine, enfin, comme la vératrine, sera employée en injection sous-cutanée.

Posologie.

La posologie des vomitifs chez les animaux domestiques nous est apparue fort imprécise, bien que certains travaux comme ceux de GUINARD, sur l'apomorphine aient une valeur indiscutée. C'est pourquoi notre effort principal s'est porté sur cette question. Nous avons, dans la mesure de nos faibles moyens précisé les doses vomitives, inoffensives, tout en étant efficaces, et par souci de comparaison nous les avons rapporté au kilogramme de poids vif de l'animal. Ces doses ainsi précisées pour le praticien sont les suivantes :

Pour l'apomorphine :

— Chez le chien : 0 mmgr. 05 par kilog de poids vif.

Pour l'émétine :

Par voie buccale :

— Chez le chien : 1 mmgr. 25 par kilog.

Par voie hypodermique :

—Chez le chien : 2 mmgr. 5 par kilog.

— Chez le chat : 10 mmgr. par kilog.

Pour l'émétique :

Par voie buccale :

— Chez le chien : 10 mmgr. par kilog.

— Chez le chat : 40 mmgr. par kilog.

Index Pharmaceutique des Vomitifs

INDEX PHARMACEUTIQUE DES VOMITIFS

VOMITIFS	PRODUITS ET INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES	VOIE D'ADMINISTRATION POSOLOGIE	TOXICITÉ - SYMPTOMES D'INTOXICATION	ANTIDOTES - TRAITEMENT
APOMORPHINE (chlorhydrate)	Vomitif expectorant.	Voie hypodermique. *Doses :* Chien, 0 mmgr. 05 par kgr. de poids vif.	Symptômes : Respiration irrég., excitation, convulsions. Mydriase. Contractions tétaniques, mort.	Glace. Injections : d'éther-Strychnine. Hydrate de chloral-Chloroforme.
MORPHINE	Hypnotique. Vomitif à faible dose.	Voie hypodermique. *Doses :* Chien, 0 fr. 002 par kgr.	*Chien :* Sommeil, hypothermie, arrêt respiratoire. *Chat :* Très grande excitation, hyper-sensibilité, mydriase, secousses convulsives, mort.	Permanganate de potassium. Tanins (local chaud). Caféine, camphre (cœur). Atropine. Respiration artificielle (poumon).
IPECA (poudre)	Vomitif expectorant.	Voie bucco-gastrique. *Forme :* Sirop d'ipéca. *Posologie :* Une cuillerée à café jusqu'au vomissement.	Intoxication rare. Vomissements, troubles respiratoires, collapsus et mort. La diarrhée, la toux, la dyspnée, peuvent apparaître même aux doses thérapeutiques.	Tanins. Bismuth. Stimulants (alcool). Digitale.

VOMITIFS	PRODUITS ET INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES	VOIE D'ADMINISTRATION POSOLOGIE	TOXICITÉ - SYMPTOMES D'INTOXICATION	ANTIDOTES - TRAITEMENT
EMETINE (chlorhydrate).	Vomitif. Expectorant - antiparasitaire. Dysenterie amibienne.	1. Voie sous-cutanée. *Chien :* 0 gr. 0025 par kgr. *Chat :* 0 gr. 01 par kgr. 2. Voie bucco-gastrique. *Chien :* 0 gr. 00125 par kgr.	Parésie musculaire. Hypotension. Etat syncopal et mort.	Tannins. Diurétiques. Opium. Huile camphrée. Strychnine et surtout vitamine B1.
CEPHELINE	Vomitif peu utilisé.	Voie sous-cutanée. Voie buccale : Agirait à des doses deux fois plus faibles que l'émétine.		
EMETIQUE	Vomitif. Purgatif parasiticide. — Kala-Azar. — Leishmaniogses. Contre indications : Animaux jeunes, » âgés, » affaiblis.	Voie buccale : *Chien:* 0 gr. 01 par kgr. *Chat :* 0 gr. 04 par kgr.	Intoxication assez rare, mais possible. Diarrhée, coliques, pouls filiforme, respiration superficielle, collapsus et mort.	Eau albumineuse, tanins. Analeptiques. Si collapsus : Caféine. Huile camphrée. Réchauffer le malade.

Vu : *Le Professeur de l'Ecole Vétérinaire,*
rapporteur :
M. Pierre.

Vu : *Le Directeur de l'Ecole Vétérinaire :*
A. Martin.

Vu : *Le Président de la Thèse :*
M. Meriel.

Vu : *Le Doyen :*
R. Garipuy.

Vu et permis d'imprimer.
Toulouse, le 16 juin 1943.
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,

Pour le Recteur,
Le Doyen délégué,
R. Garipuy.

Bibliographie

Arnozan. — Aspiration thoracique, *C. R. Soc. B.*, 1879, p. 277.

Arnaud. — Thérapeutique Pharmacol. et Mat. Médicale, 1930.

Alain et Ragiot. — *Presse Médicale*, 1939, t. I.

Carville. — Action vomitive de la morphine, *C. R. Soc. B.*, 1874, p. 250.

Chouppe. — Quelques substances vomitives, *C. R. Soc. B.*, 1874, p. 285.

Camus. — Recherches sur le centre du vomissement, *C. R. Soc. B.*, 1912, t. 2, p. 155.

Colin. — Physiologie comparée, Baillières, 1871, t. 1 et 2.

D'Ornellas. — Mémoire sur l'action physiologique de l'émétine, *Bull. et Mémoires de la Société de Thérap.*, 1873, I-152.

Dukes. — *The physiology of Domstic animals*, 1937.

Delaunay. — Le vomissement, *Biol. Méd.*, 1925, p. 253.

Eggleston. — *Journal of Pharmac. & experiment. thérap.*, 1912, t. III, p. 551.

Fredericq. — Physiologie humaine, 1942.

Gourrin. — Les vomissements chez les solipèdes, *Thèse Méd. Vét.*, 1942.

Gugliemetti. — Toxicité de l'émétine, *Presse Méd.*, 1917.

Guinard. — Etude expérimentale et comparée de la morphine et de l'apomorphine, *Thèse Médecine Lyon*, 1897-1898.

Gley (E.). — Traité de Physiologie, 1918.

Hatchet et Weiss. — The seat of the emetic action of digitalisbodies, *Archiv. intern. méd.*, t. XXIX, 1922, p. 670. — Studies of Vomiting, *Journ. Pharm. a. Exp. Therap.*, t. XXII, 1923, p. 139.

Hatcher. — The mecanism of vomiting, Physiological Rewien, 1912, t. IV.

Hourregue. — Le vomissement chez le chien. *Thèse Méd. Vét.*, 1937, t. II.

Hirk (H.). — *The veterinary Record*, 1936 (15 janvier).

Laulanie. — Eléments de Physiologie.

Lebeau et Courtois. — Traité de Pharm. chimique, 1938.

Lesbre (F.). — Anatomie comparée des animaux domestiques.

Magendie. — Influence de l'émétique sur l'homme et les animaux, *Journal de Méd.*, 1813, t. XXVI.

— Mémoire sur le vomissement, *Journ. de Méd.*, 1815.

Molinier. — Action cardiaque de l'émétine., *C. R. Soc. B.*, 1914, p. 274.

Openchowsky. — *Uber die nervosen Errichutungen des Magens centr. o. Physiol.*, 1889, t. III, p. 1.

Polichronie. — Etude exp. de l'ipéca, *Thèse Paris* 1874.

Pierre (M.). — Cours de Physiologie, Cours de thérapeutique générale de l'Ecole Vétérinaire, 1942.

Pecholier. — Recherches expérimentales sur l'action physiol. de l'ipéca, *C. R. Soc. B.*, 1862, IV p. 771.

Richet. — Anaphylaxie à l'apomorphine, *C. R. S. B.*

Roux et Balthazar. — Etude du fonctionnement moteur de l'estomac par les Rayons X, *Archiv. de Physiol. et Pathol.* 1898, t. V, p. 85.

Stokvis. — Leçons de Pharmacothérapie, t. II, Kris-Doin, 1895.

Stahl (A.). — Action des Vomitifs : *Deutsch Tierarzliche* Xochenschrift, 1925.

Schwartz. — Vomissement chez les narcotisés, *C. R. Soc. B.*, 1928, p. 222.

Tiffeneau. — Abrégé de Pharmacol., 1934.

Thumas. —

Van den Eeckhout. — Eléments de thérap. vétérinaire, 1916.

Verger. — Apomorphine et corps étrangers, *Bull. de thérap.*, 1877, p. 254.

Valenti. — Bietragzur Physiologie des Erbrechens, *Central f. Physiol.*, t. XX, 1906, p. 449.

Weiss. — Localisation of the Vomiting center, *Soc. exp. Biol. a Médecine*, t. XX, 1923.

Journal exp. Méd., t. XXXVII, 1923.

ZUNZ. — Pharmacodynamie spéciale, t. II, 1932.

RAYMOND. — Emploi de l'apomorphine comme vomitif, *C. R. Soc. Biol.*, 1874.

PETRESCU. — Sur l'action vomitive de l'apomorphine, *Bull. génér. de Thérap.*, 1869, CXVII, p. 864.

IMPRIMERIE GAILLACOISE
M. RHODE
Rue des Lombards - Gaillac